



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

Mendelian Randomization Study of
C - Reactive Protein and Cancer Risk
:The Korean genome and epidemiology
study

연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
이 수 현

Mendelian Randomization Study of
C - Reactive Protein and Cancer Risk
:The Korean genome and epidemiology
study




지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2019 년 6 월 10 일

연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
이 수 현

이수현의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 지 선 하 
심사위원 이 지 영 
심사위원 정 증 지 

연세대학교 보건대학원

2019 년 6 월 10일

감사의 글

석사과정을 진행하면서 저의 학위논문이 잘 마무리될 수 있도록 많은 분들의 도움이 있었습니다. 이 글을 통해 감사의 인사를 드리고자 합니다.

저의 연구에 다양한 방향을 제시해 주어 마지막까지 큰 그림을 그릴 수 있도록 지도해 주신 지선하 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 항상 긍정적으로 가능성을 봐주시고 격려해주시는 교수님 덕분에 힘들었던 고비를 넘기고 무사히 석사과정을 마칠 수 있었습니다. 아울러 유전역학에 대해서 아무것도 모르던 저를 꼼꼼하게 지도해주시고, 또한 제가 논문을 준비하면서 모르는 것을 질문할 때마다 밤낮없이 새벽에도 답변을 주셨던 이지영 교수님께도 진심으로 감사드립니다. 바쁘신 중에도 언제나 세심한 지도와 배려를 아끼지 않으신 정금지 교수님께도 진심으로 감사합니다.

그리고 항상 응원해주시고 언제나 저를 위해 기도해주시는 존경하는 아빠와 저를 아낌없이 사랑해주시는 귀여운 엄마 그리고 힘들 때마다 내 이야기를 들어준 지원이 언니가 있어 따뜻함과 사랑으로 가득한 나날들 이었습니다.

석사과정을 마치는 지금처럼 어떤 선택들은 제가 상상도 못했던 삶의 방향으로 저를 이끌기도 하는 것 같습니다. 지난 두해 동안의 석사과정이 밑거름되어 앞으로 제 인생에 또 어떤 일들이 펼쳐질지 기대됩니다.

마지막으로 저를 사랑해주는 모든 사람들에게 감사의 마음을 전합니다.

이수현 올림

차 례

국 문 요 약	v
I. 서 론	
1. 연구 배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	6
II. 문헌고찰	
1. 전장유전체상관성분석(Genome-Wide Association Study)	7
2. 멘델 무작위배정 분석(Mendelian Randomization Analysis)	8
III. 연구 방법	
1. 연구 대상 및 자료	9
2. 연구 모형	10
3. 분석 방법	12
IV. 연구 결과	
1. 연구대상자의 일반적 특성	17
2. 연관성 분석	21
3. 전장유전체상관성분석(Genome-Wide Association Study)	25
4. 멘델 무작위배정 분석(Mendelian Randomization Analysis)	27

V. 고 찰	36
VI. 결 론	39
참 고 문 헌	40
부 록	50
영 문 초 록	66

표 차례

Table 1. Literature review of studies on relationship between CRP and Cancer	3-5
Table 2. General characteristics of study participants	18-20
Table 3. Association of C-reactive protein with Cancer using Logistic analysis	22
Table 4. Associations of CRP with Cancer (n=8,840)	23
Table 5. Associations of Quarters of CRP with Cancer among women (n=4,617)	24
Table 6. Number of SNPs associated with chromosome	25
Table 7. GWAS Result of C-reactive protein	27
Table 8. Association of CRP genetic variable and Cancer	34
Table 9. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis	35

그림 차례

Figure 1. Conceptual illustration of the MR method	8
Figure 2. Study design	9
Figure 3. Flow chart of study population	11
Figure 4. Flow chart of instrumental variable select	14
Figure 5. Manhattan plots: C-reactive protein	26
Figure 6. rs7553007 기준의 locus zoom plot	28
Figure 7. rs3093077 기준의 locus zoom plot	29
Figure 8. rs2393791 기준의 locus zoom plot	30
Figure 9. rs2259816 기준의 locus zoom plot	31

국 문 요 약

Mendelian Randomization Study of C - Reactive Protein and Cancer Risk :The Korean genome and epidemiology study

배경 및 목적 : C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 급성기 반응성 단백질(acute phase reactive protein) 중 하나로 신체의 전반적인 염증반응 정도를 나타내는 지표이다. CRP 수치의 상승은 전반적인 암 위험 및 대장암, 자궁 내막 및 난소암 위험과 같은 여러 가지 만성 질환과 관련이 있다는 선행 연구가 있다. CRP 수치는 암 발생 위험과 비례하고 독립적으로 연관되어 있다는 선행 연구들이 있지만 인과성이 아직 밝혀진 연구들이 부족하다. 따라서 본 연구에서는 유전자 도구변수를 바탕으로 멘델 무작위배정 분석(MR; Mendelian Randomization) 을 통해 혈중 CRP 농도와 암의 인과적 관계를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법 : 한국인 유전체 역학 조사사업 (KoGES; Korean Genome and Epidemiology Study)의 안산/안성 코호트 자료 중 유전자 정보를 가진 대상자들을 대상으로 조사된 역학 정보와 유전 정보를 이용하여 분석을 하였다.

본 연구의 첫 번째 단계에서는 기반조사에서 암이 발생한 적이 있는 대상자를 제외한 후, 혈중 CRP 농도와 추적조사 중 발생한 암 사이의 관련성을 선형회귀분석을 통해 확인하였다.

두 번째 단계에서는 CRP 형질을 347,503개의 단일염기다형성(SNPs; single nucleotide polymorphisms)과 전장유전체상관성분석(GWAS; Genome wide association studies)을 하였다. 유전 자료는 안성/안산 코호트 참여자로부터 추출한 혈액에서 게놈 DNA를 분리한 후, 정제 과정을 거쳐서 최종 8,840명으로부터 총 347,503개의 SNP 을 얻었고 이를 분석에 사용하였다. 분석에 사용된 형질은 기반조사에서 암이 발생한 적이 없는 대상자를 선발하여 이들의 혈중 CRP 농도를 형질로 하고 전장유전체상관성분석을 하였다.

세 번째 단계에서는 전장유전체상관성분석을 통해 얻은 결과에서 혈중 CRP 농도에 영향을 주는 SNP 을 도구변수로 사용하여 CRP와 암 사이의 인과성을 멘델 무작위배정 분석(MR; Mendelian Randomization) 으로 확인하였다.

연구결과 : 역학 분석에서 CRP와 암은 나이와 성별, BMI를 통제했을 때 양의 관련성을 보였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(OR, 1.004; 95% CI, 0.91-1.10). 또한 한국 성인의 혈청 CRP 수치에 유의한 SNP 은 총 4개 (1번 염색체; rs7553007, rs3093077, 12번 염색체; rs2393791, rs2259816)를 확인 하였으나 이를 이용하여 멘델의 무작위 분석을 수행한 결과 CRP와 암 사이의 인과성은 보이지 않았다 (OR, 1.32; 95% CI, 0.65-2.68).

결론 : 본 연구에서 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 암과 인과적 관련성이 관찰되지 않았다. 추후 한국 성인의 CRP와 암에 유의한 단일염기다형성(SNP; Single nucleotide polymorphisms) 발견 및 앞으로 대규모 자료 등을 통하여 연구 대상자 수를 증가시켜 추가적인 연구를 계속 진행해야 할 것으로 생각된다.¹⁾

핵심어 : C-반응성 단백, 암, 전장유전체상관성분석, 멘델 무작위배정 분석, 단일염기다형성, 유전자

I. 서론

1. 연구 배경 및 필요성

암은 우리나라 국민의 사망원인 1위로 전체 사망의 27.6%를 차지하고 있는 가장 중요한 보건 문제 중 하나이다(통계청, 2017). 세계보건기구(WHO; World Health Organization)에서는 암 발생인구의 약 1/3은 암을 조기에 발견하여 치료할 경우 완치가 가능할 것으로 보고하고 있고, 암으로 인한 사망과 치료비용을 줄이기 위해 가장 중요한 부분은 조기진단이라고 강조하고 있다.

선행 연구에 따르면 생물학적으로 만성 염증은 암세포의 성장에 영향을 주는 전사인자(e.g. Nuclear Factor kappa-B, NFkB)를 활성화하는 인터루킨-6(IL-6)과 같은 염증성 사이토카인(cytokine) 및 활성산소(ROS; reactive oxygen species)의 생성을 통해 암의 성장을 촉진한다고 보고되었다(Coussens, 2002; Karin, 2006; Lu H, 2006; Del-Prete, 2011).

C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein)은 급성기 반응성 단백질(acute phase reactive protein) 중 하나로 지방세포나 대식세포에서 생성되는 IL-6과 같은 염증성 사이토카인 반응에 반응하여 신체의 전반적인 염증반응 정도를 나타내는 지표이다(Black, 2004). 주로 간에서 생성되며 혈액 내 CRP수치는 일반적으로 매우 낮아 건강한 사람에서는 발견하기 어렵지만 염증이 발생하면 급격히 증가해 염증지표로 가장 많이 사용된다. 이전 선행연구들에서 CRP와 감염성 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 자가 면역 질환, 관절염 및 암을 포함한 많은 질병과의 연관성이 보고되었다(Li, 2004; Ridker, 2008; Covenry, 2009; Sheu, 2017; Sepúlveda-Delgado, 2017).

CRP와 전체 암과의 연관성을 관찰연구방법으로 확인한 4개의 선행연구 결과 CRP는 전체 암과 양의 연관성을 보였으며 이는 통계적으로 모두 유의하였다(Trichopoulos, 2006; Heikkilä, 2009; Allin, 2009; Lee, 2011). 특히, 한국인을 대상으로 한 관찰연구 결과 고감도 C-반응성 단백(hs-CRP; high-sensitivity C-reactive protein) 1번 그룹(<1 mg/L) 기준 2번 그룹(1-3 mg/L)의 암 발생 오즈비와 95% 신뢰구간은 1.36(1.16-1.62)이었으며, 1번 그룹 기준 3번 그룹(>3 mg/L)의 암 발생 오즈비와 95% 신뢰구간은 2.49(2.02-3.07)으로 보고되어 한국인에서 hs-CRP와 전체 암 사이 양의 연관성이 있으며 이는 통계적으로 모두 유의함을 확인하였다(Lee, 2011). 하지만 CRP와 전체 암과의 연관성을 유전자 도구변수를 사용하는 멘델 무작위배정 분석(MR; Mendelian Randomization) 으로 확인한 3개의 선행연구 결과에서 CRP와 전체 암 사이의 연관성의 방향이 일관되지 않았으며 이는 통계적으로 모두 유의하지 않았다(Allin, 2010; Heikkilä, 2011; Prizment, 2013).

주요 다른 암 종의 선행연구 결과를 확인한 결과 전립선암을 제외한 대장암, 폐암, 유방암에서도 CRP와 암 사이의 연관성 연구 결과의 일관성을 확인하기 어려웠다(Table 1). CRP와 암 위험 사이의 인과관계를 확인하기 어렵다. 이에 본 연구에서 한국인을 대상으로 한 CRP수치가 전체 암 발생의 위험에 양의 연관성을 보이고 독립적으로 연관되어 있다는 선행연구를 바탕으로 멘델 무작위배정 분석을 통해서 CRP수치와 전체 암 발생 위험의 인과 관계를 확인하고자 한다(Table 1).

Table 1. Literature review of studies on relationship between CRP and Cancer

	Design	1st Author, year	Country	Exposure	OR/RR/HR(95% CI)
Total cancer	Prospective	Trichopoulos D, 2006	USA	CRP	1.2(1.10-1.32)
	Meta-analysis(5)	Heikkilä K, 2009	UK	CRP, interleukin-6	1.1(1.02-1.18)
	Prospective Cohort	Allin KH, 2009	Denmark	CRP	1.3(1.0-1.6)
	Case-control	Lee SH, 2011	Korea	hs-CRP	1.36(1.16-1.62) 2.49(2.02-3.07)
	Mendelian randomization	Allin KH, 2010	Denmark	weighted GRS : CRP(SNP 4)	0.94(0.81-1.08)
		Heikkilä K, 2011	Finland	weighted GRS : CRP(SNP 13)	1.05(0.90-1.23)
		Prizment AE, 2013	USA	weighted GRS : CRP(SNP 20)	0.99(0.95-1.04)
Colorectal cancer	Prospective, nested case-control	Erlinger CP, 2004	USA	CRP	3.51(1.64-7.51)
	Prospective	Trichopoulos D, 2006	USA	CRP	1.17(0.93-1.46)
	Prospective	Gunter MJ, 2006	USA	CRP	2.9(1.4-6.0)
	Systematic review of Prospective studies(8)	Tsilidis KK, 2008	USA	CRP	1.12(1.01-1.25)

	Meta-analysis(5)	Heikkilä K, 2009	UK	CRP, interleukin-6	1.09(0.98-1.21)
	Prospective Cohort	Allin KH, 2009	Denmark	CRP	1.9(0.8-4.6)
	Mendelian randomization	Ognjanovic S, 2010	USA	weighted GRS - CRP, IL6(SNP 3)	0.74(0.31-1.76)
		Prizment AE, 2013	USA	weighted GRS - CRP(SNP 20)	1.19(1.03-1.37)
		Nimptsch K, 2015	USA	Counted GRS(SNP 5)	1.74(1.06-2.85)
		Wang X, 2018	USA	weighted GRS(SNP 19)	1.04(0.97-1.12)
Lung cancer	Prospective	Trichopoulos D, 2006	USA	CRP	1.31(1.11-1.53)
	Prospective cohort	Siemes C, 2006	Netherlands	CRP	2.8(1.6-4.9)
	Prospective cohort	Allin KH, 2009	Denmark	CRP	2.2(1.0-4.6)
	Case-control	Chaturvedi AK , 2010	USA	hs-CRP	1.98(1.35-2.99)

Prostate cancer	Mendelian randomization	Prizment AE, 2013	USA	weighted GRS - CRP(SNP 20)	0.99(0.87-1.111)
	Case-control	Platz EA, 2004	USA	CRP	1.29(0.80-2.08)
	Prospective	Trichopoulos D, 2006	USA	CRP	0.74(0.37-1.47)
	Prospective cohort	Brandon L. Pierce, 2009	USA	CRP, interleukin-6	1.36(0.95-1.96)
	Case-control	Stark JR, 2009	USA	CRP, interleukin-6	1.37(0.96-1.95)
	Prospective cohort	Van Hemelrijck M, 2011	UK	hs-CRP	1.35(0.74-2.47)
	Mendelian randomization	Prizment AE, 2013	USA	weighted GRS - CRP(SNP 20)	0.94(0.86-1.06)
Breast cancer	Prospective	Trichopoulos D, 2006	USA	CRP	1.16(0.95-1.41)
	Meta-analysis(5)	Heikkilä K, 2009	UK	CRP, interleukin-6	1.1(0.97-1.26)
	Prospective cohort	Allin KH, 2009	Denmark	CRP	0.7(0.4-1.4)
	Case-control	Ollberding NJ, 2013	USA	CRP	1.41(1.01-1.96)
	Mendelian randomization	Prizment AE, 2013	USA	weighted GRS - CRP(SNP 20)	0.99(0.85-1.15)

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; hs-CRP, High-sensitivity C-reactive protein; GRS, Genetic risk score; SNP, Single nucleotide polymorphism; OR, Odds ratio; RR, Relative risk; HR, Hazard risk; CI, Confidence interval.

2. 연구 목적

한국인 유전체 역학 조사사업 (KoGES; Korean Genome and Epidemiology Study) 자료를 이용하여 멘델 무작위배정 분석(MR; Mendelian Randomization)으로 C-반응성 단백(CRP; C-Reactive Protein)과 암의 인과성을 확인 하고자 하였다.

본 연구의 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫 째, C-반응성 단백질과 암 사이의 역학적 관련성을 확인한다.

둘 째, 전장유전체상관성분석(GWAS; Genome wide association studies)을 이용하여 C-반응성 단백질과 관련된 유전자들을 확인한다.

셋 째, 유전자를 활용한, 멘델 무작위배정 분석을 이용하여 C-반응성 단백질과 암의 인과성을 확인한다.

II. 문헌고찰

1. 전장유전체상관성분석(Genome-Wide Association Study)

단일염기다형성 (SNP; Single nucleotide polymorphisms)은 사람의 DNA 염기서열에서 하나의 염기서열(A, T, G, C)에 돌연변이가 생겨 다른 서열로 치환되고, 이후 집단 내에서 1%이상의 빈도로 존재하는 유전적 변이이다(이종극, 2015). 전장유전체상관성분석 (GWAS; Genome Wide Association Study)은 보통 10만개에서 100만개 이상의 SNP들을 마이크로어레이(Microarray) 실험을 통해서 개개인의 SNP 유전자형 (Genotype)을 결정하고, 그렇게 결정되어진 유전자형들 중에서 질병이나 특정표현형과 동시에 존재하는 확률을 계산해서, 가장 유의성이 높게 유전자형-표현형의 관련성을 나타내는 SNP를 발굴하는 분석이다 (Kruglyak L, 1999). 2003년 인간 게놈 프로젝트(HGP; Human Genome Project)의 결과로 인간유전체에 대한 구조가 밝혀졌으며, 2005년 햅맵 프로젝트(International HapMap Project)의 Phase I 결과를 통해 인간 유전변이의 약 90%이상을 차지하고 있는 SNP에 대한 정보가 밝혀졌다. 이후로, GWAS 와 같은 다양한 연관성 연구가 활발히 진행되었다. GWAS 연구를 통하여 여러 질환과 관련된 수많은 유전변이들이 발굴되었으며, 이 유전변이들은 현재 미국 인간유전체연구소 (National Human Genome Research Institute, NHGRI)의 GWAS catalog 사이트 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)와 GWAS central 사이트 (<http://www.gwascentral.org/>)에서 확인할 수 있다.

2. 멘델 무작위배정 분석(Mendelian Randomization)

멘델 무작위배정 분석 (MR; Mendelian Randomization)은 GWAS 분석의 요약 통계를 사용하여 종속 변수에 대한 독립 변수의 인과적 영향을 추정하는 방법이다. 멘델 무작위배정 분석은 측정되지 않은 교란 요인을 제어하기 위해서 도구변수를 유전자 변수로 사용한다.

MR의 세 가지 주요 핵심가정을 만족해야 하며 그 가정은 다음과 같다.

첫 번째, 도구변수인 유전변수는 독립변수와 연관되어야 한다 (Figure 1.B). 두 번째, 도구변수는 교란변수(Confounder)와 독립적이어야 한다 (Figure 1.C). 마지막으로 도구변수는 종속변수와 독립적이어야 하며, 독립변수를 통해서만 종속변수에 영향을 미친다 (Figure 1.D)(Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, Kottgen A, 2016).

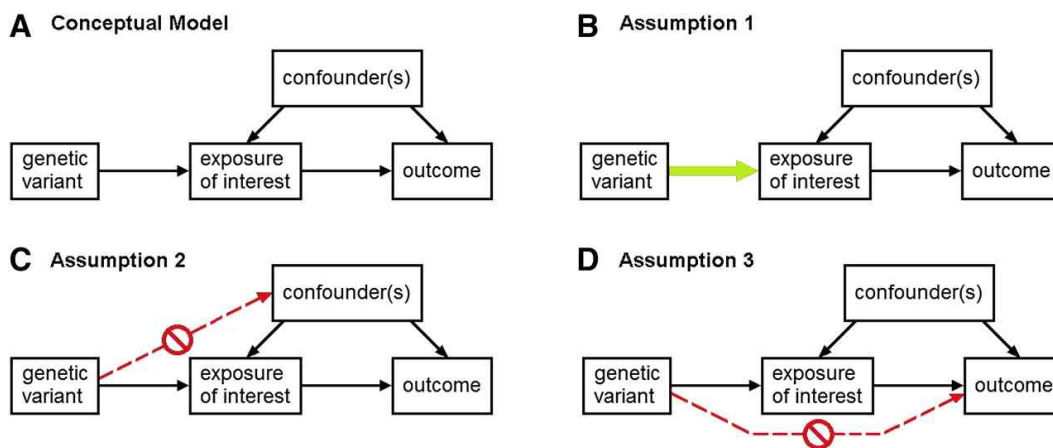


Figure 1. Conceptual illustration of the MR method and its three underlying core assumptions (A) Conceptual model. (B) Assumption 1. (C) Assumption 2. (D) Assumption 3.(Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, Kottgen A, 2016)

Ⅲ. 연구방법

1. 연구 모형

본 연구의 틀은 다음과 같다 (Figure 2).

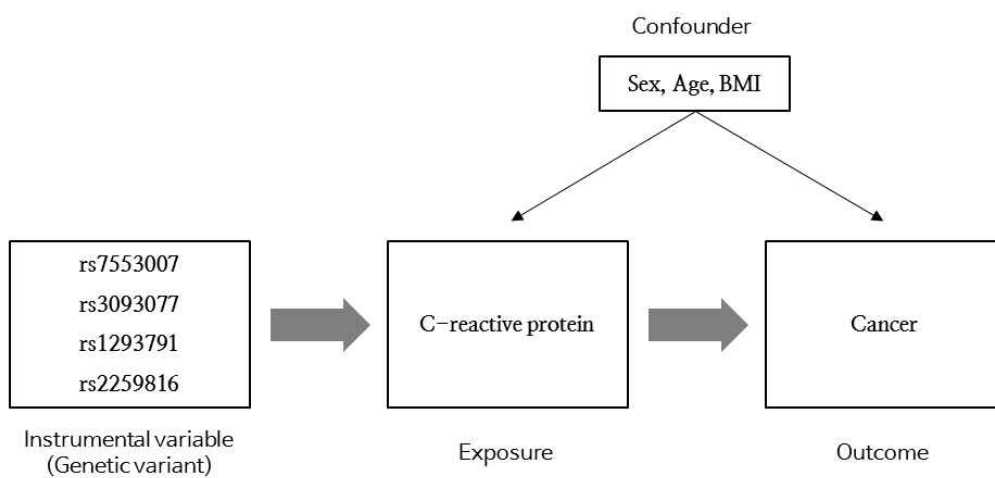


Figure 2. Study design

2. 연구 대상 및 자료

본 연구에서는 한국인 유전체 역학 조사사업 (KoGES; Korean Genome and Epidemiology Study) 중 하나인 안성/안산 지역사회 기반의 전향적 코호트 연구 자료를 사용하였다. KoGES는 한국인에서 많이 발생하는 제 2형 당뇨병 (T2DM)나 고혈압, 비만, 심혈관질환(CVD), 암과 같은 일반 복합 질환 (common complex disease)의 유전-환경적인 요인을 밝히고 이들 간의 상호작용을 규명하기 위하여 수행하고 있는 연구로 40세에서 69세의 일반인구 집단을 대상으로 한 7개의 대규모 코호트를 구축하여 건강 및 생활습관 관련 설문조사와 함께 검진을 통하여 역학 자료와 혈액, 소변, 유전체 등의 생체시료를 수집하고 있다(Kim, Han, 2017). 지역사회 기반 코호트(안산/안성) 연구의 기초조사는 2001년에서 2002년까지 수행되어 10,030명(안성: 5,018명, 안산: 5,012명)에 대한 자료를 수집하였으며 기초 건강검진 시에 혈액 시료가 채취되었고 유전자형 분석을 위해 보관되었다. 본 연구에 포함된 대상자들은 검증된 전유전체 염기서열(whole genome sequencing) 자료 및 유전자형(genotype) 자료를 갖는 코호트 연구 참여자 10,030명 가운데 88% (8,840명)로, 기초조사 시 연령이 60세 이하이고, 심혈관질환, 암 및 종양, 당뇨병, 만성 신장질환, 고지혈증 등 의사 진단에 대해 진단받은 적이 없다고 답했던 자들이었다. 유전자형 분석 및 자료 검증은 2008년까지 수행 완료되었다. 기초조사 이후부터 정기적인 추적조사는 2년 단위로 실시하여 현재 6차 추적조사(2014년)까지 완료되었으며 대상자의 약 90%가 12년 동안 적어도 1회 이상의 추적조사를 수행하였다. 또한 흡연여부와 식습관(전체 열량 섭취량), 공복혈장 포도당(Fasting glucose level)을 제외하고는 응답자와 비 응답자의 기본적인 특성에 차이가 없었다(Kim, Han, 2017).

본 연구는 Figure 3와 같이 안성, 안산 코호트 2011년 기초조사에서 암을 진단받은 적이 있는 대상자(n=88)를 제외하고 유전 정보가 있는 대상자 8,840 명(남성: 4,183명, 여성: 4,657명)을 대상으로 하였다.

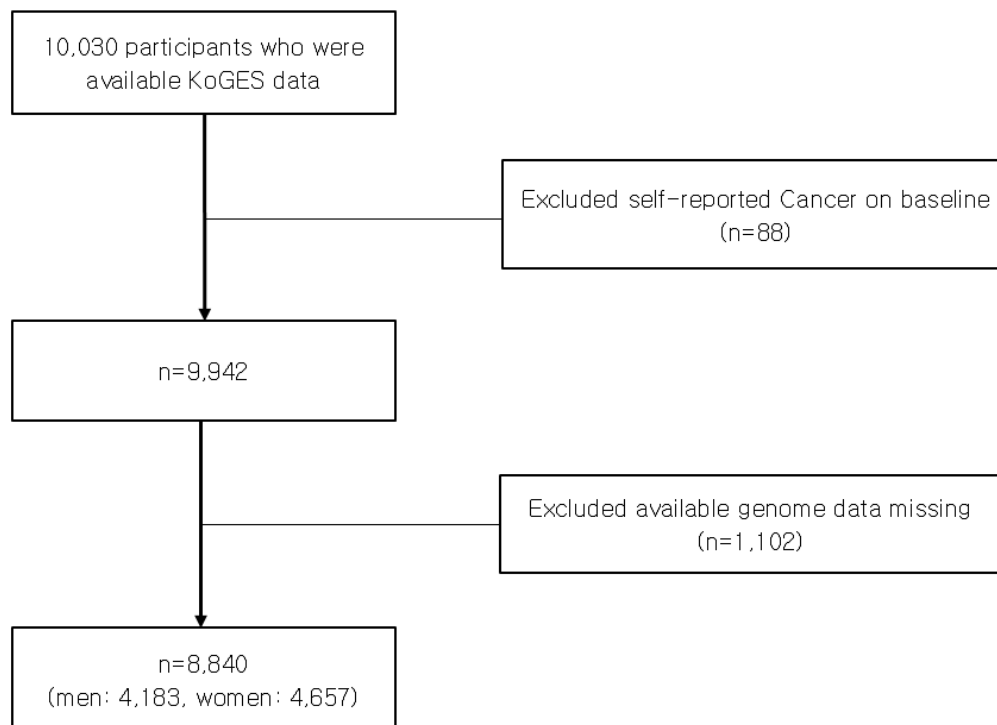


Figure 3. Flow chart of study population

3. 분석방법

가. 분석 변수

KoGES 안성/안산 코호트의 연구 대상자들은 표준 가이드라인에 따라 각 지역의 센터에서 설문 및 검진조사 되었다. 설문조사에서는 대상자의 인구학적 정보, 생활습관, 식습관, 질병력, 의료정보 등을 수집되었으며, 검진조사에서는 신체계측, 혈액검사, 소변검사 등의 자료가 수집되었다. KoGES 안성/안산 코호트 자료를 이용하여 멘델 무작위배정(Mendelian Randomization) 으로 분석하였다.

1) Exposure 데이터

MR 분석을 위한 Exposure 데이터는 KoGES의 안성/안산 코호트 2011년 기초조사에서 암을 진단받은 적이 없는 대상자 중 유전 정보가 있는 8,840명의 혈청 CRP 수치를 사용하였다.

2) Outcome 데이터

KoGES의 안성/안산 코호트 2011년 기초조사에서 암을 진단받은 적이 없는 대상자 8,840명을 대상으로 1차에서 6차(2003-2014년)까지 조사된 폐암, 위암, 간암, 대장암, 췌장암, 자궁암, 유방암, 갑상선암, 전립선암, 담낭 및 기타 담도암의 과거력 조사 결과를 이용하여 outcome 데이터를 구축하였다. 12년 동안 전체 암 311건, 폐암 21건, 위암 79건, 간암 14건, 대장암 77건, 췌장암 2건, 자궁암 19건, 유방암 44건, 갑상선암 54건, 전립선암 10건, 담낭 및 기타 담도암 3건이 발생했으며, 전체 암은 중복 암을 제외하고 계산하였다.

3) 도구변수 (IV; Instrumental variable)

유전자형 분석을 위한 생체시료 확보 및 분석 방법의 주요 내용은 다음과 같다. DNA 추출에 이용된 혈액 시료는 기초조사에서 채취된 후 EBV (Epstein Barr virus)로 림프세포의 불멸화 (immortalization) 과정이 수행되었다. 추출된 500ng의 DNA는 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0(Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 이용하여 SNPs 분석되었다 (Cho et al., 2009). 분석을 마친 유전체 자료는 품질관리(QC; Quality control)를 위해 다음의 기준에 따라 여과되었다. 첫 번째, 유전자형 분석실험 결과의 회수율 (call rate)이 95% 이상이고, 두 번째, 설문조사로부터의 성별 정보와 유전자 정보가 일치하며, 세 번째, 연구 대상자 개인 간의 평균 pairwise IBS (identity-by-state) 수치가 0.8 미만으로 대상자 개인 간에 친인척 관계가 성립되지 않는 상태의 기준을 통과한 유전체 자료만이 본 연구에서 사용되었다 (Cho et al, 2009). 또한 SNPs 자료의 품질관리 측면에서는 대립유전자의 빈도 분포가 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) 검증 ($p\text{-value} > 0.0001$)을 통과하며, 소수 대립유전자의 빈도 (minor allele frequency, MAF)가 1%를 넘는 SNPs 만이 본 연구의 분석에서 사용되었다. 따라서 총 347,503 SNPs 정보가 혈청 CRP 수치와의 관련성을 보기위한 GWAS 분석에 포함되었다. 이후 성별과 나이를 보정한 선형 회귀분석 결과에서 $P\text{-value} < 10^{-10}$ 인 단일 염기 다형성(SNPs; Single nucleotide polymorphisms) 6개를 확인하였다. 도구 변수 선정을 위해 CRP와 관련된 6개의 SNP 중 clumping 분석을 통한 sentinel SNP 들과 연관 비평형(LD; Linkage disequilibrium) 관계($r^2 > 0.8$)가 있는 2개의 SNP 을 제거하였다. 최종적으로 4개의 SNP(rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816)이 도구변수로 MR분석에 이용되었다(Figure 4).

GWAS 분석에서 유전자 정보는 미국 인간유전체연구소(National Human Genome Research Institute, NHGRI)에서 제공하는 유전자 데이터베이스 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)와 GWAScentral (<https://www.gwascentral.or/>)을 이용하였다.

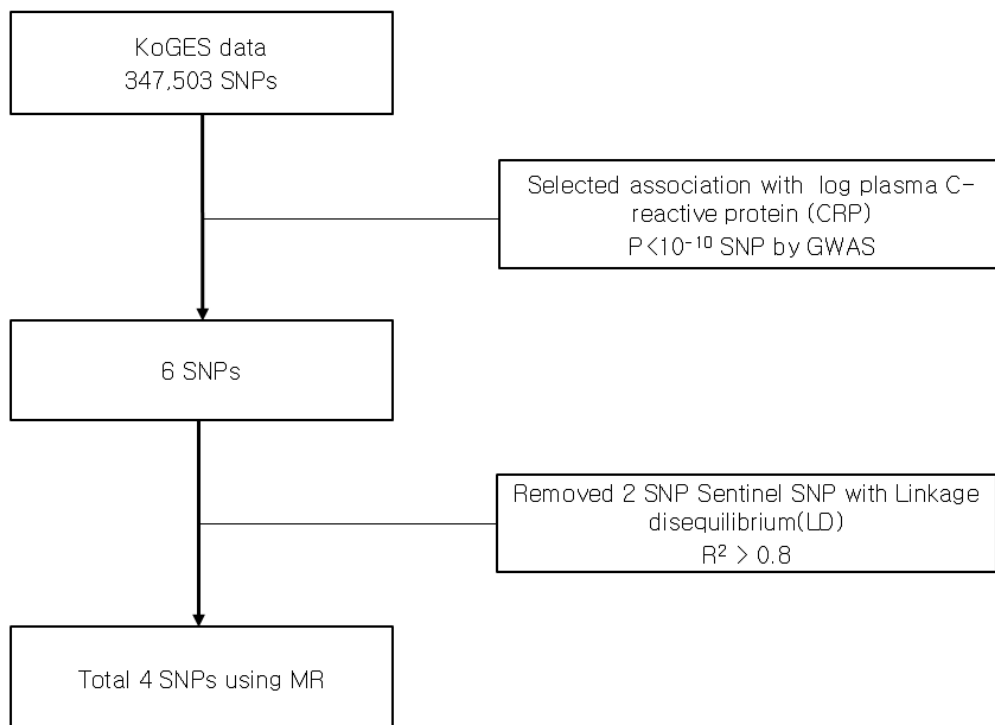


Figure 4. Flow chart of instrumental variable select

나. 분석 방법

1) 전장유전체상관성분석(Genome-Wide Association Study)

혈청 CRP 수치의 유전요인 분석을 위해 KoGES 안성/안산 코호트 기반조사에서 암이 발생한 적이 없는 사람들을 중 유전정보가 있는 8,840명을 대상으로 전장유전체상관성분석(GWAS; Genome-Wide Association Study)을 하였다. GWAS는 PLINK 소프트웨어 (version 1.9)를 이용하였다. 분석 전 SNPs의 품질관리를 위해 분석에 적합하지 않은 SNPs은 제외하였다(Quality control 기준: $HWE > 0.0001$, $MAF < 0.01$). 이후 로그(log)값으로 변환한 혈청 CRP 수치를 표현형 (Phenotype)으로 나이와 성별을 보정하고 KoGES 전체 자료(KARE_8840)에서 선형 회귀분석(Linear regression analysis)을 시행하였다. GWAS 분석 후 Haploview 소프트웨어를 사용하여 SNPs에 대한 표현형 (Phenotype)의 통계적 유의성을 시각화 하였다.

2) 멘델 무작위배정 분석(Mendelian Randomization)

유전 도구변수를 사용하여 CRP와 암의 인과성 분석을 위해 KoGES 안성/안산 코호트 추적조사에서 암을 진단받았다고 응답한 결과를 종속변수로 멘델 무작위배정 분석(MR; Mendelian Randomization)을 하였다.

먼저 MR연구의 세 가지 핵심 가정을 확인하였다. 첫 번째는 MR연구는 도구변수(IV)의 대립 유전자형 분포를 사용하여 설명변수(X)를 추정하므로 유전 도구변수(IV)와 혈청 CRP 수치의 연관성이 F-통계량 10 이상인지 확인하였다(Palmer et al., 2012). 두 번째는 도구변수(IV)가 종속변수(Y)와 연관성이 없어야 하므로 GWAS 결과에서 추출된 주요 SNPs과 암 사이의 연관성을 확인하였다(Burgess, Thompson, 2011). 마지막으로 도구변수(IV)가 혼란변수(C)와 연관성이 없어야 하므로 GWAS 결과에서 추출된 주요 SNPs의 유전자형

에 따른 일반적인 특성의 변화를 확인하였다. 이후 암 발생에 대한 CRP 수치
의 인과적 영향력을 2단계 최소자승법(2SLS; Two-stage least squares
approach)을 통해 확인하였다.

모든 분석과정은 SAS 프로그램 (SAS 9.4, SAS Institute, USA)와
PLINK 소프트웨어(version 1.9), Haploview 소프트웨어(version 4.1), Stata
프로그램 (Stata Version 15.1, StataCorp LLC, USA)를 사용하여 수행하였다.

IV. 결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

한국인 유전체 역학 조사사업 (KoGES; Korean Genome and Epidemiology Study) 자료는 남성 4,223명, 여성 4,617명으로, 평균 연령은 남성 51.8세, 여성 52.6세였다. KoGES 데이터에서 멘델 무작위배정 분석에 사용 할 유전자 도구 변수인 혈청 C-반응성 단백(CRP; C-Reactive Protein) 값을 확인해 보면, 남성은 평균 0.48 mg/dL, 여성은 평균 0.44 mg/dL 값을 가지고 있었다. 기초조사에서 암이 진단받은 적이 없었던 대상자 8,840명 중 12년의 추적조사 기간에 암을 진단받은 경우는 전체 암은 총 311건(3.52%)이며 남성 141명(3.34%)과 여성 170명(3.68%)으로 구성되어 있었다. 폐암은 남성 14명(0.33%)과 여성 7명(0.15%), 위암은 남성 55명(1.30%)과 여성 24명(0.52%), 대장암은 남성 45명(1.07%)과 여성 32명(0.69%), 자궁암은 여성 19명(0.41%), 유방암은 남성 2명(0.05%)과 여성 42명(0.91%), 갑상선암은 남성 4명(0.09%)과 여성 50명(1.08%)의 값을 가지고 있었다(Table 2).

추가적으로 GWAS 결과에서 확인한 CRP에 영향을 주는 SNP rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816 의 유전형에 따라 일반적 특성과의 연관성을 확인하여 부록에 첨부하였다(Supplement Table 3, 4, 5, 6).

Table 2. General characteristics of study participants

	Total (N=8,840)		Men (N=4,223)		Women (N=4,617)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age, years	52.22	8.93	51.8	8.80	52.60	9.03
Body mass index, kg/m ²	24.57	3.14	24.2	2.93	24.91	3.28
Waist circumference, cm	82.45	8.84	83.45	7.66	81.54	9.70
Systolic blood pressure, mmHg	182.83	27.76	183.80	25.61	181.95	29.56
Diastolic blood pressure, mmHg	120.72	17.19	123.17	16.26	118.47	17.70
LDL-Cholesterol, mg/dL	117.89	34.57	115.56	36.27	120.02	32.79
C-reactive protein, mg/dL	0.46	15.03	0.48	15.37	0.44	14.70

Abbreviations: SD, Standard deviation

Table 2. General characteristics of study participants

		Total (N=8,840)		Men (N=4,223)		Women (N=4,617)	
		N	%	N	%	N	%
Smoking status	Never	5089	58.37	814	19.39	4275	94.58
	Yes (Former)	1361	15.61	1298	30.92	63	1.39
	Yes (Current)	2268	26.02	2086	49.69	182	4.03
Drinking status	No	4032	46.03	781	18.60	3251	71.31
	Yes (Former)	574	6.55	430	10.24	144	3.16
	Yes (Current)	4153	47.41	2989	71.17	1164	25.53
Total cancer	No	8529	96.48	4082	96.66	4447	96.32
	Yes	311	3.52	141	3.34	170	3.68
Lung cancer	No	8819	99.76	4209	99.67	4610	99.85
	Yes	21	0.24	14	0.33	7	0.15
Gastric cancer	No	8761	99.11	4168	98.70	4593	99.48
	Yes	79	0.89	55	1.30	24	0.52

Table 2. General characteristics of study participants

		Total (N=8,840)		Men (N=4,223)		Women (N=4,617)	
		N	%	N	%	N	%
Colorectal cancer	No	8763	99.13	4178	98.93	4585	99.31
	Yes	77	0.87	45	1.07	32	0.69
Breast cancer	No	8796	99.50	4222	99.95	4575	99.09
	Yes	44	0.50	2	0.05	42	0.91
Thyroid cancer	No	8786	99.39	4219	99.91	4567	98.92
	Yes	54	0.61	4	0.09	50	1.08
Uterine cancer	No	8821	99.79	4223	100.00	4598	99.59
	Yes	19	0.21	0	0.00	19	0.41

2. 혈청 C-반응성 단백(CRP; C-Reactive Protein)과 암의 역학적 관련성

CRP와 암의 역학적 관련성 확인을 위해 KoGES 데이터에서 기초조사에서 측정된 암이 없는 대상자의 CRP 수치를 log 변환하여 총 두 가지 모델의 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 모델 1은 보정을 하지 않았고, 모델 2는 연령, 성별, BMI를 보정하였다. 모델 1에서 CRP와 전체 암 사이의 연관성은 음의 상관관계가 보였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 모델 2에서 CRP와 전체 암 사이의 연관성은 양의 상관관계가 보였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 3).

KoGES 데이터에서 기초조사에서 측정된 암이 없는 대상자의 CRP 수치를 사분위수로 나누어 총 네 그룹으로 구성하였다. 그룹 1은 CRP 수치가 0.07 mg/dL 이하 2,480명, 그룹 2는 CRP 수치가 0.08 mg/dL 이상 ~ 0.14mg/dL 이하 2,062명, 그룹 3은 CRP 수치가 0.15mg/dL 이상 ~ 0.25mg/dL 이하 2,173명, 그룹 4는 CRP 수치가 0.26 mg/dL 이상 2,125명 대상자가 포함되었다. 그룹 1을 참고 그룹으로 하여 총 두 가지 모델의 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 모델 1은 보정을 하지 않았고, 모델 2는 연령, 성별, BMI를 보정하였다. CRP가 1 mg/L 증가 할 때 모델 1에서 그룹 1에 비해 그룹 2는 전체 암 발생의 위험(odds ratio)이 1.09(9% 증가), 그룹 3은 전체 암 발생의 위험(odds ratio)이 1.13(13% 증가), 그룹 4는 전체 암 발생의 위험(odds ratio)이 0.94(6% 감소)함으로 나타났고, 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 CRP가 1 mg/L 증가 할 때 모델 2에서 그룹 1에 비해 그룹 2는 대장암 발생의 위험(odds ratio)이 1.09(9% 증가), 그룹 3은 대장암 발생의 위험(odds ratio)이 1.12(12% 증가), 그룹 4는 암 발생의 위험(odds ratio)이 1.21(21% 증가)함으로 나타났으

나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4, Table 5). 추가적으로 성별에 따라 전체 암, 폐암, 위암, 대장암 발생의 위험을 동일한 방법으로 분석한 결과는 Supplement Table 1과 Supplement Table 2에 첨부하였다.

Table 3. Association of CRP with Cancer using Logistic analysis (n=8,840)

Cancer	No(%)	Model 1		Model 2	
		OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Total cancer	311(3.52)	0.99 (0.90-1.09)	0.9354	1.004 (0.91-1.10)	0.3320
Lung cancer	21(0.24)	1.10 (0.78-1.57)	0.5649	1.08 (0.77-1.52)	0.0454
Gastric cancer	79(0.89)	1.11 (0.92-1.33)	0.2437	1.05 (0.88-1.26)	<0.0001
Colorectal cancer	77(0.87)	0.98 (0.82-1.17)	0.8757	0.99 (0.82-1.18)	0.2980
Uterine cancer ^a	19(0.21)	0.93(0.65- 1.33)	0.7100	0.94 (0.65-1.36)	0.8382
Breast cancer ^a	44(0.50)	0.91 (0.71-1.15)	0.4602	0.99 (0.77-1.28)	0.0002
Thyroid cancer ^a	54(0.61)	0.86 (0.69-1.06)	0.1811	0.92 (0.73-1.15)	0.0067

Abbreviations: OR, Odds ratio; CI, Confidence interval.

^aAnalysis for women (n=4,617)

Model 1: Crude model.

Model 2: adjusted age, sex, bmi.

Table 4. Associations of Quarters of CRP with Cancer (n=8,840)

	Odds Ratio (95% CI) by Quarters of CRP(Range in mg/L)				P-value
	1	2	3	4	
	(0.01-0.07) n=2,480	(0.08-0.14) n=2,062	(0.15-0.25) n=2,173	(0.26-2.01) n=2,125	
Total cancer					
crude model	1	1.09(0.79-1.49)	1.13(0.83-1.54)	0.94(0.68-1.30)	<.0001
age, sex, bmi adjusted model	1	1.10(0.80-1.51)	1.15(0.84-1.57)	0.96(0.69-1.35)	<.0001
Lung cancer					
crude model	1	0.60(0.15-2.40)	0.95(0.29-3.12)	1.36(0.45-4.06)	<.0001
age, sex, bmi adjusted model	1	0.61(0.15-2.45)	0.98(0.29-3.26)	1.32(0.43-4.02)	0.0416
Gastric cancer					
crude model	1	0.96(0.49-1.86)	1.54(0.86-2.76)	0.93(0.48-1.80)	<.0001
age, sex, bmi adjusted model	1	0.94(0.48-1.82)	1.48(0.82-2.66)	0.78(0.40-1.53)	<.0001
Colorectal cancer					
crude model	1	1.08(0.57-2.05)	1.08(0.57-20.3)	1.16(0.62-2.17)	<.0001
age, sex, bmi adjusted model	1	1.09(0.57-2.08)	1.12(0.59-2.11)	1.21(0.64-2.28)	0.0064

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CI, Confidence interval.

Table 5. Associations of Quarters of CRP with Cancer among women (n=4,617)

	Odds Ratio (95% CI) by Quarters of CRP(Range in mg/L)				P-value
	1 (0.01-0.07) n=1,202	2 (0.08-0.14) n=1,232	3 (0.15-0.25) n=1,061	4 (0.26-1.91) n=1,122	
Uterine cancer					
crude model	1	0.69(0.23-2.38)	0.33(0.06-1.61)	1.09(0.36-3.27)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	0.70(0.20-2.42)	0.34(0.07-1.67)	1.15(0.36-3.65)	0.0350
Breast cancer					
crude model	1	1.41(0.66-2.98)	0.63(0.25-1.58)	0.68(0.27-1.72)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.15(0.71-3.19)	0.77(0.30-1.96)	0.91(0.35-2.39)	0.5385
Thyroid cancer					
crude model	1	0.78(0.36-1.68)	1.03(0.51-2.08)	0.52(0.21-1.26)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	0.83(0.38-1.78)	1.23(0.60-2.51)	0.67(0.27-1.69)	0.3374

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CI, Confidence interval.

3. C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein) 전장유전체상관성분석 (GWAS; Genome wide association studies)

한국인 유전체 역학 조사사업 (KoGES; Korean Genome and Epidemiology Study) 데이터를 이용하여 C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein)의 GWAS 분석은 연령과 성별을 보정하고, 품질관리(QC; Quality control) 기준은 대립 유전자형 빈도(MAF; Minor allele frequency) ≥ 0.01 , 하디-웨인버그 평형 (HWE, Hardy-Weinberg equilibrium) ≥ 0.0001 으로 진행하였다. 이 결과 중 P-value $< 10^{-10}$ 인 SNP가 6개 있었다. 이 SNP의 위치는 1번 염색체에서 3개, 12번 염색체에서 3개가 있었다(Table 6). 또한 해당 GWAS 분석 결과를 맨하탄 플롯 (Manhattan plot)으로 확인하였다(Figure 5).

Table 6. Number of SNP associated with chromosome

Chromosome	Number of SNPs	P value (Minimum, Maximum)
1	3	1.53×10^{-16} , 4.72×10^{-12}
12	3	8.95×10^{-12} , 5.86×10^{-11}

Abbreviations: SNP, Single nucleotide polymorphism; CRP, C-reactive protein.

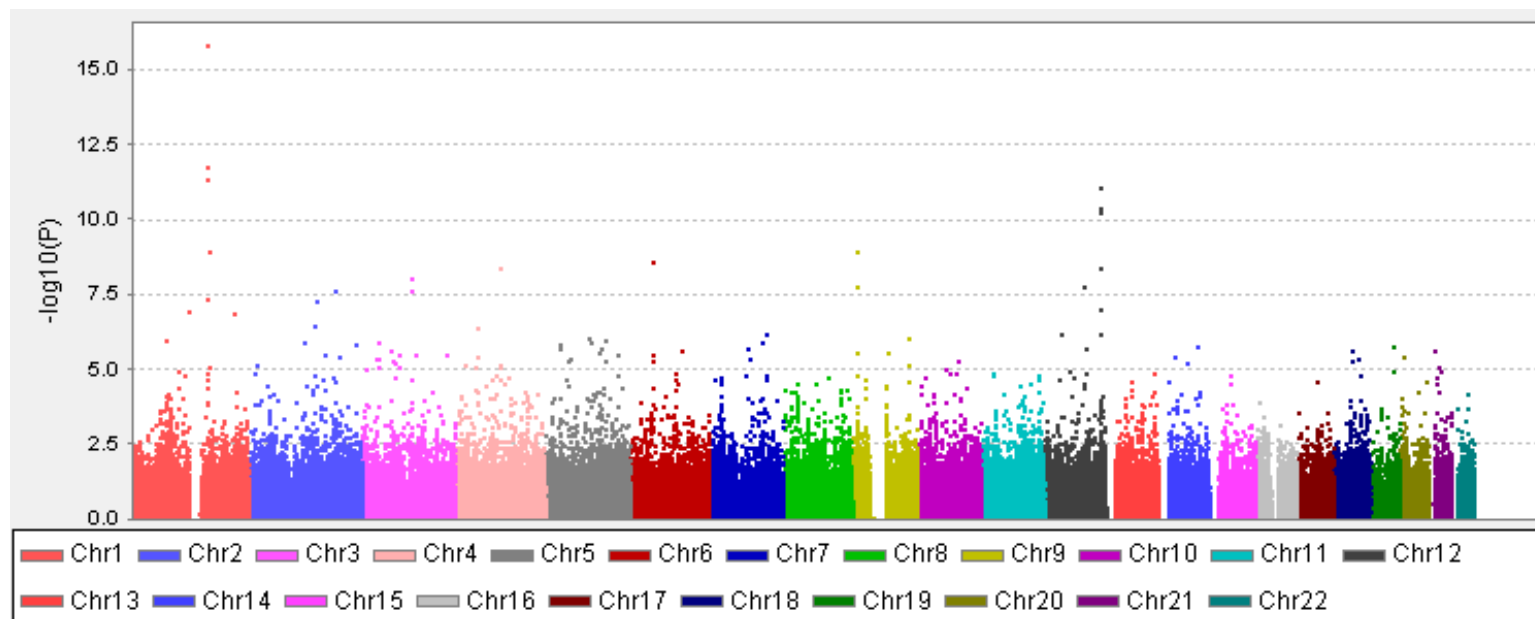


Figure 5. Manhattan plots: Age, sex adjusted regression of C-reactive protein

4. 멘델 무작위배정 분석(Mendelian Randomization)을 위한 도구 변수의 GWAS 결과

가. C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein)의 GWAS 결과

GWAS 분석 결과를 바탕으로 $P\text{-value} < 10^{-10}$ 인 SNP 6개 중 연관 비평형(LD; Linkage disequilibrium)이 있는 rs12068753과 rs1169313을 제외하고 멘델 무작위배정 분석(MR)에 최종 도구변수 후보로 사용된 4개의 SNP의 C-반응성 단백(CRP) GWAS 결과는 Table 7과 같다. CRP의 GWAS 결과에서 rs7553007이 가장 높은 $p\text{-value}(5.85 \times 10^{-27})$ 를 보였다.

Table 7. GWAS Result of C-reactive protein

Gene	SNP	Chromosome	Effect allele	MAF	Beta coefficient ^{a,b} (SE)	P-value
CRP	rs7553007	1	C	0.369	0.15(0.01)	1.53×10^{-16}
	rs3093077	1	G	0.1452	0.18(0.02)	4.72×10^{-12}
HNF1A	rs2393791	12	G	0.4779	-0.12(0.01)	8.95×10^{-12}
HNF1A	rs2259816	12	C	0.4486	0.12(0.01)	4.21×10^{-11}

Abbreviations: GWAS, Genome-wide association study; SNP, Single nucleotide polymorphism; MAF, Minor allele frequencies.

^aBeta coefficient represents difference in log transformed concentration of CRP (mg/l) per each additional risk allele.

^bAdjusted for age, sex

나. 연관 비평형(LD; Linkage disequilibrium) 관계

도구변수의 연관 비평형(LD; Linkage disequilibrium) 관계에 있는 SNP들을 Locus zoom plot을 그려서 연관성을 자세히 확인해 보았다.

1) rs7553007

첫 번째로 1번 염색체에서 rs7553007를 기준으로 LD 관계를 확인한 결과, $r^2 > 0.8$ 인 SNP들이 주위에 분포하지 않아 LD 관계가 없음을 확인할 수 있었다(Figure 6).

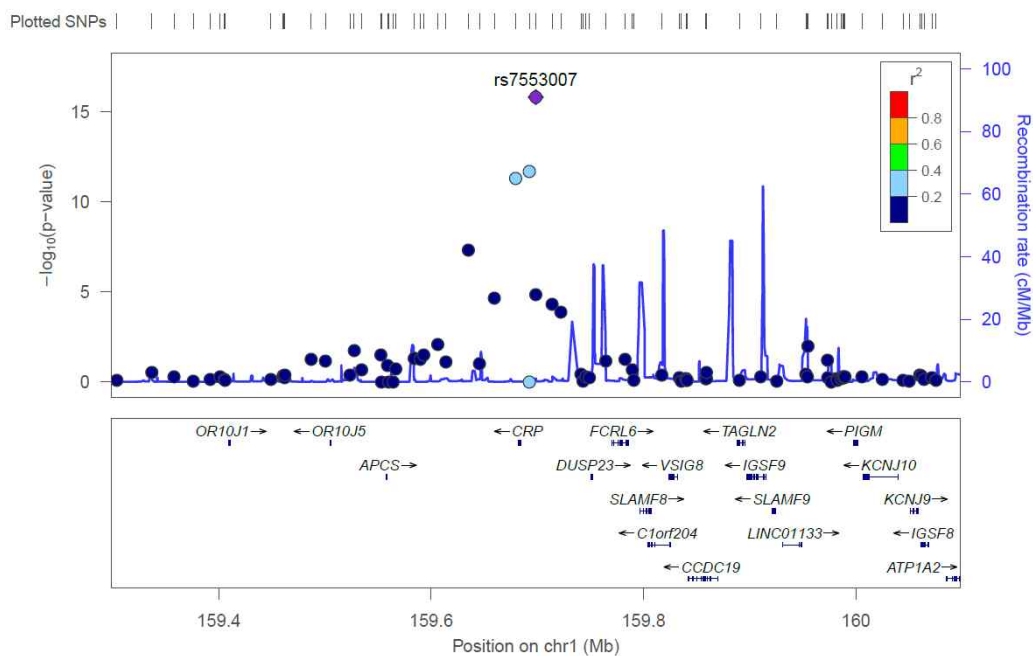


Figure 6. rs7553007 기준의 locus zoom plot

2) rs3093077

두 번째, 1번 염색체에서 rs3093077를 기준으로 LD 관계를 확인해 보면, $r^2 > 0.8$ 인 SNP가 주위에 분포하여 비슷한 LD 관계를 보임을 알 수 있었다 (Figure 7).

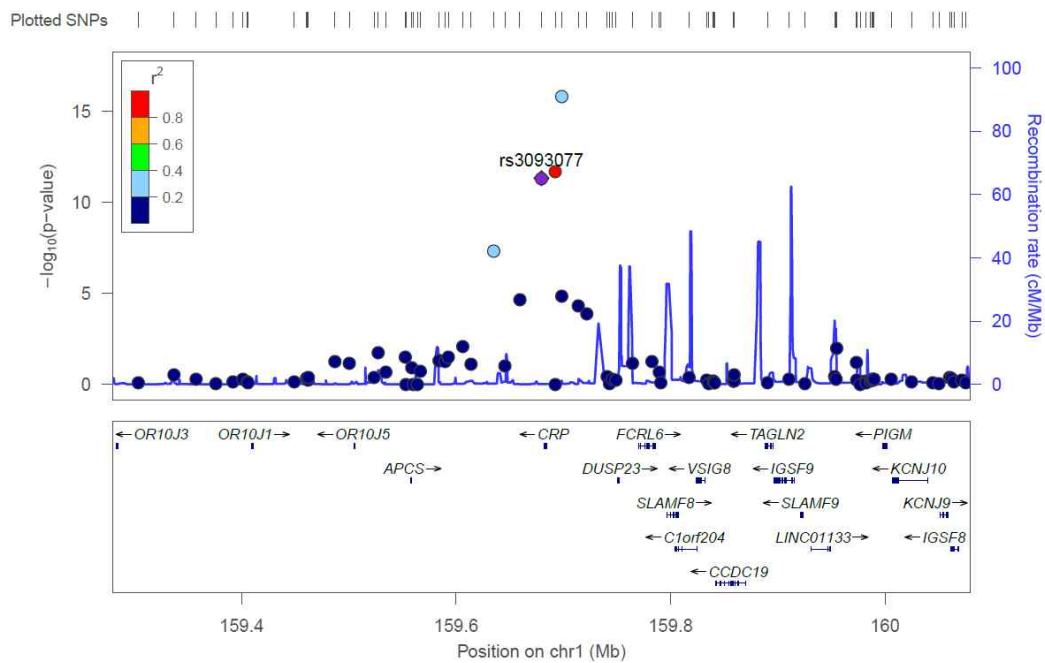


Figure 7. rs3093077 기준의 locus zoom plot

3) rs2393791

두 번째, 12번 염색체에서 rs2393791를 기준으로 LD 관계를 확인해 보면, $r^2 > 0.8$ 인 SNP들이 주위에 분포하지 않아 LD 관계가 없음을 확인할 수 있었다(Figure 8).

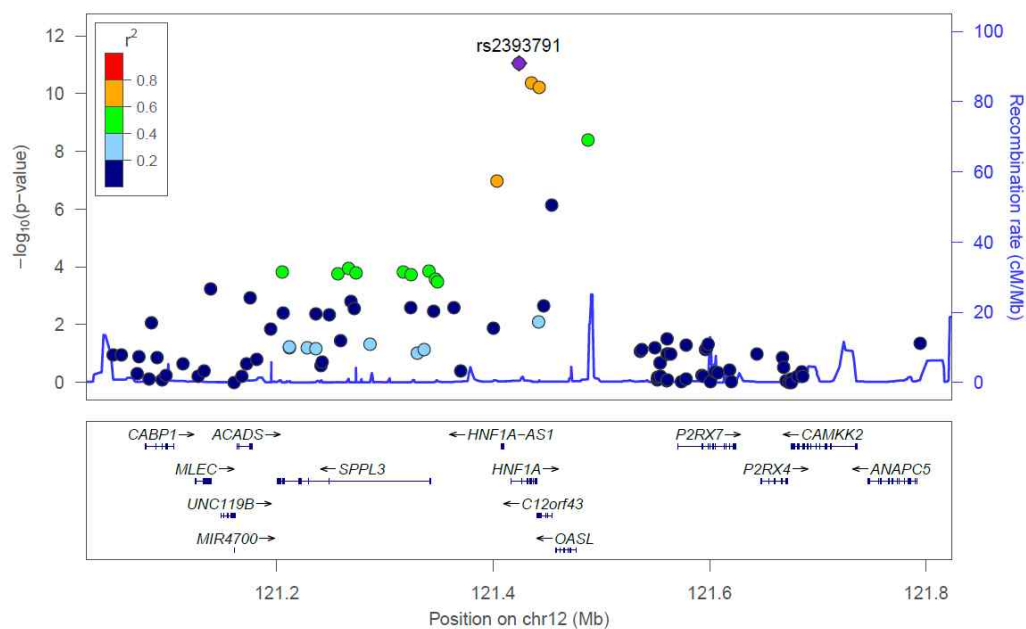


Figure 8. rs2393791 기준의 locus zoom plot

4) rs2259816

두 번째, 12번 염색체에서 rs2259816를 기준으로 LD 관계를 확인해 보면, $r^2 > 0.8$ 인 SNP가 주위에 분포하여 비슷한 LD 관계를 보임을 알 수 있었다 (Figure 9).

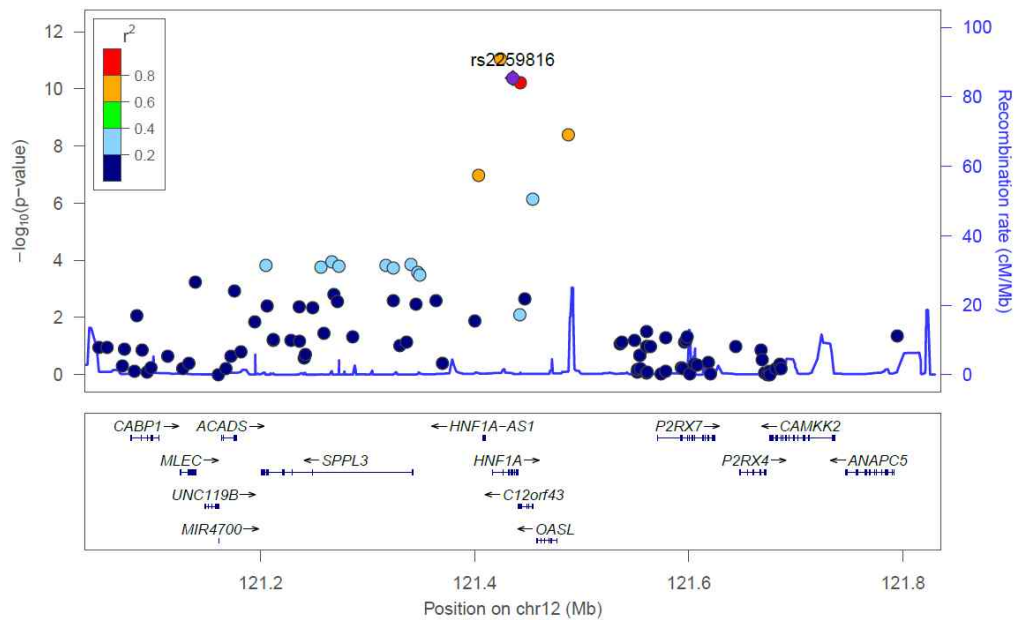


Figure 9. rs2259816 기준의 locus zoom plot

5. C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein)과 암의 MR 분석

CRP의 GWAS 결과에서 확인한 4개의 SNP rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816 의 유전자형을 위험 대립유전자 (risk allele) 빈도에 따라 0(Homozygous), 1 (Heterozygous), 2(Homozygous) 로 정의하였다. 이후 4개의 SNP에 정의된 점수, 즉 위험 대립유전자 (risk allele)의 수를 더하여 Counted GRS (Counted Genetic risk score)를 생성하였다(수식 1). 또한 GWAS 결과에서 확인한 Beta값을 SNP의 유전자형에 따라 정의된 점수, 즉 0, 1, 2에 곱한 후 더하는 Weighted GRS (Weighted Genetic risk score)를 생성하였다(수식 2).

수식 1.

$$\text{Counted GRS} = \sum_{i=1}^n \text{Number of risky allele} \in \text{SNP}_i$$

n : 전체 대상자 수, SNP_i : 각각의 SNP

수식 2.

$$\text{Weighted GRS} = \sum_{i=1}^n \text{Number of risky allele} \in \text{SNP}_i \times \text{Weight}_i$$

n : 전체 대상자 수, SNP_i : 각각의 SNP, Weight_i : i 번째 대상자의 가중치

최종 MR 분석에 사용된 도구변수 (IV)는 Counted GRS 이다. 성별과 나이를 통제하였을 때 Effect Allele 염기 개수가 하나 증가하면, 평균적으로 log값을 취한 CRP가 0.004만큼 증가하고 이는 통계적으로 유의하였다. 이 Counted

GRS와 로그(log)값을 취한 CRP 수치의 사이에서 F통계량 값은 49.49으로 MR의 기본 가정이 충족됨을 확인하였다(Table 8).

Counted GRS 에 포함된 rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816 중 1번 염색체에 위치한 rs7553007의 경우 CRP 유전자에 포함되어 있었다. rs7553007은 Effect Allele인 C 염기 개수가 하나 증가 할 때, 평균적으로 log_CRP가 0.15만큼 증가하고 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 Effect Allele인 C 염기 개수가 하나 증가 할 때, 암 발생 오즈비(OR; Odds ratio)가 1.03(3% 증가)이며 이는 통계적으로 유의하지 않다. 다음으로 1번 염색체에 속한 rs3093077은 Effect Allele인 G 염기 개수가 하나 증가 할 때, 평균적으로 log_CRP가 0.18만큼 증가하고 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 Effect Allele인 G 염기 개수가 하나 증가 할 때, 암 발생 Odds ratio가 1.05(5% 증가)이며 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 12번 염색체에 위치한 rs2393791과 rs2259816은 HNF1A 유전자에 포함되어 있었다. rs2393791은 Effect Allele인 G 염기 개수가 하나 증가 할 때, 평균적으로 log CRP가 - 0.12만큼 감소하고 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 Effect Allele인 G 염기 개수가 하나 증가 할 때, 암 발생 Odds ratio가 0.92(8% 감소)이며 이는 통계적으로 유의하지 않다. 또한 rs2393791은 Effect Allele인 C 염기 개수가 하나 증가 할 때, 평균적으로 log_CRP가 0.12만큼 증가하고 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 Effect Allele인 C 염기 개수가 하나 증가 할 때, 암 발생 Odds ratio가 1.13(13% 증가)이며 이는 통계적으로 유의하지 않다. 추가로 Beta값을 가중치를 주고 계산한 GRS 는 성별과 나이를 통제하였을 때 Effect Allele 염기 개수가 하나 증가하면, 평균적으로 log값을 취한 CRP가 0.01만큼 증가하고 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 Effect Allele인 C 염기 개수가 하나 증가 할 때, 암 발생 Odds ratio가 1.34(34% 증가)이며 이는 통계적으로 유의하지 않다.

Table 8. Association of CRP genetic variable and Cancer

Genome	SNP	Chromosome	Effect allele	CRP (S.E.)	P-value	F-statistics	Cancer OR (95% CI)	P-value
CRP	rs7553007	1	C	0.15(0.01)	<.0001	49.45	1.03(0.87–1.22)	0.5209
	rs3093077	1	G	0.18(0.02)	<.0001	49.53	1.05(0.83–1.31)	0.5213
HNF1A	rs2393791	12	G	–0.12(0.01)	<.0001	49.43	0.92(0.79–1.09)	0.4090
HNF1A	rs2259816	12	C	0.12(0.01)	<.0001	49.47	1.13(0.96–1.33)	0.2155
Genetic risk score				CRP (S.E.)	P-value	F-statistics	Cancer OR (95% CI)	P-value
Counted GRS				0.004(0.01)	<.0001	49.49	1.04(0.94–1.15)	0.4202
Weighted GRS				0.01(0.05)	<.0001	49.46	1.34(0.84–2.13)	0.3059

Abbreviations: SNP, Single nucleotide polymorphism; CRP, C-reactive protein; S.E., Standard error; OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; GRS, Genetic risk score.

Adjusted for age, sex

MR 분석 결과 중 혈중 CRP 농도는 전체 암 위험성과 양의 관련성을 보이는 경향이 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (OR, 1.32; 95% CI, 0.65-2.68). CRP와 폐암 위험성은 양의 관련성을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (OR, 33.03; 95% CI, 2.23-488.15). 또한 CRP와 위암 위험성 사이에서도 양의 관련성을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (OR, 13.70; 95% CI, 10.72-178.06). 여성을 대상으로 분석된 유방암과 갑상선암 위험은 CRP와 음의 관련성을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (유방암 OR, 13.70; 95% CI, 10.72-178.06), (갑상선암 OR, 0.03; 95% CI, 0.003-0.26)(Table 9). 추가로 성별에 따라 CRP와 전체 암, 폐암, 위암, 대장암 발생 인과성을 확인하였다(Supplement Table 7, 8). 남성에서 CRP와 전체 암 위험성은 양의 관련성을 보였으며, 이는 통계적 유의하였다(OR, 16.54; 95% CI, 5.45-50.14). 여성에서는 CRP와 전체 암 위험성이 음의 관련성을 보였으며, 이는 통계적 유의하였다(OR, 0.20; 95% CI, 0.70-0.60).

Table 9. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis

Cancer	No(%), 2003-2014	OR(95% CI)	P-value
Total cancer	311(3.52)	1.32(0.65-2.68)	0.4292
Lung cancer	21(0.24)	33.03(2.23-488.15)	0.0098
Gastric cancer	79(0.89)	13.70(10.72-178.06)	<0.0001
Colorectal cancer	77(0.87)	2.05(0.51-8.20)	0.3109
Uterine cancer ^a	19(0.21)	1.92(0.10-36.58)	0.6644
Breast cancer^a	44(0.50)	0.005(0.0004-0.07)	<0.0001
Thyroid cancer^a	54(0.61)	0.03(0.003-0.26)	0.0007

Abbreviations: OR, Odds ratio; CI, Confidence interval.

^aAnalysis for women

V. 고 찰

본 연구에서는 혈청 C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein) 수치와 암 발생의 인과성을 보았다. KoGES 데이터를 이용한 Mendelian randomization 분석을 통해 CRP와 암 위험의 인과 관계를 확인 한 결과, 양의 경향성을 보이나 통계적으로 유의하지 않음을 확인 하였다 (OR, 1.32; 95% CI, 0.65-2.68).

C-반응성 단백(CRP; C-reactive protein)과 암 위험의 양의 관련성은 선행 연구들에서 밝혀졌으나(Trichopoulos D, 2006; Heikkilä K, 2009; Allin KH, 2009; Lee SH, 2011; Erlinger CP, 2004; Gunter MJ, 2006; Tsilidis KK, 2008; Prizment AE, 2013; Nimptsch K, 2015; Siemes C, 2006; Chaturvedi AK, 2010; Ollberding NJ, 2013), 결과가 일관성이 없고 한국인을 대상으로 인과관계를 확인 한 연구들이 없으므로 본 연구에서는 나아가 인과성을 확인하고자 하였다. 본 연구에서는 CRP와 암 위험의 역학적 관련성을 먼저 재현하였다. KoGES 데이터에서 C-반응성 단백 사분위수 그룹에 대한 암의 오즈비와 95% 신뢰구간을 분석한 결과 C-반응성 단백 그룹 1 (0.01-0.07 mg/L)을 기준으로 그룹 2 (0.08-0.14 mg/L)일 때 암의 오즈비와 95% 신뢰구간은 1.09(0.79-1.49)이었고, 그룹 1을 기준으로 그룹 3 (0.15-0.25 mg/L)일 때 암의 오즈비와 95% 신뢰구간은 1.13(0.83-1.54)로 양의 경향성을 보이나 통계적으로 유의하지 않았다. 그룹 1을 기준으로 그룹 4 (0.26-2.01 mg/L)일 때 암의 오즈비와 95% 신뢰구간은 0.64(0.68-1.30)으로 음의 경향성을 보이나 통계적으로 유의하지 않음을 확인 할 수 있었다.

추가적으로 KoGES 데이터에서 CRP와 관련 있는 유전자들 중에서 GWAS 분석을 통하여 $P\text{-value} < 10^{-10}$ 을 만족하는 유전자를 찾아내고 분석하여 Mendelian randomization 분석을 위한 유전 도구변수(IV)를 생성하였다. 이 때, KoGES 데이터의 혈청 CRP 수치를 독립변수로, 암 발생을 종속변수로 사용하였다.

C-반응성 단백에 영향을 주는 SNP rs1130864과, rs1205, rs3093068을 유전 도구 변수로 사용한 네덜란드 인구를 대상으로 한 선행 연구에서 minor allele 1개 증가 당 폐암 발생 오즈비(OR; odds ratio)가 2.6(95% CI 1.6-4.4)이었다 (Siemes, 2006). 또한 CRP, APOC1, HNF1A, LEPR 유전자에 있는 SNP와 16개의 SNP를 조합한 유전위험점수(GRS; Genetic risk score)와 전체 암, 대장암, 폐암, 유방암 위험이 미국인 대상에서 1단위 증가 당 전체 암 발생 Odds ratio가 1.19(95% CI 1.03-1.37)이었으며, 대장암 발생 Odds ratio는 1.25(95% CI 1.01-1.51)이었다(Prizment, 2013).

Standard MR(One-sample MR)은 exposure와 outcome 간의 인과 관계는 노출과 예후 사이의 관찰 연관성을 혼동할 수 있는 변수(혼란변수)의 존재에 관계없이 유전자 도구변수(IV)를 사용하여 추정된다. MR의 기본 가정 중, 도구변수는 위험인자와 관련되어 있다는 가정에 대해서 GWAS 분석으로 확인한 4개의 SNP rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816 을 사용하여 생성한 Counted GRS와 CRP 수치의 F-통계량이 49.49로 10을 넘어 도구변수(IV)로서 설명력이 있음을 확인하였다. 기본 가정 중 두 번째로, 도구변수는 위험인자의 혼란변수와 관련이 없다는 가정에 대해서 측정된 혼란변수에 대한 도구변수와 관련성을 확인해야 한다. GRS에 사용된 4개의 SNP와 측정된 혼란변수들 사이의 연관성을 회귀분석을 통해 확인하였으며 둘 사이의 연관성이 없음을 확인하였으며 결과는 부록에 첨부하였다(Supplement Table 3, 4, 5, 6). 마지막 MR의 기본 가정 중, 도구변수가 종속변수에 직접적으로 영향을 주지 않아야 한다는 가정에 대해서 유전위험점수(GRS)와 암 사이의 로지스틱 회귀 분석을 통해 연관성이 없음을 확인하였다(OR, 1.04; 95% CI, 0.94-1.15). 이로써 MR연구의 기본 가정 3가지를 모두 충족함을 확인하고 MR분석을 시행하였다.

본 연구의 강점으로는 첫 번째, 최신 분석 기법인 Mendelian randomization 분석법을 이용하였다. 기존 연관성 분석에 비해서 MR분석은 유전자를 도구변수로

사용하여 무작위 배정 효과를 통해 독립변수인 CRP와 종속변수인 암 사이의 연관성을 보다 정확하게 분석이 가능하다. 두 번째, 한국인에 대한 유전자를 이용하였다. GWAS catalog 등에서 찾을 수 있는 데이터가 아닌 한국인 특성을 바탕으로 분석된 K-CHIP 자료를 활용함으로써 보다 정확하게 한국인에게 특성화된 분석이 가능하였다.

본 연구의 제한점은 첫 번째로 분석에 사용된 암의 발생 수가 적다는 것이다. 일반 인구를 대상으로 한 안성/안산 코호트의 자료에서 고혈압이나 비만 같은 Common disease가 아닌 발생에 시간이 오래 걸리는 비교적 Rare disease에 속하는 암의 발생을 확인하였다. 이 결과 연구 대상자 8,840명 중 12년의 추적기간동안 설문조사로 확인한 암 발생 건수는 311건으로 이는 표본에서 3.52%이었다. 또한, 종속변수인 암의 발생을 기초조사에서 암을 진단받은 적이 없는 대상자를 암 진단여부 설문조사로 추적한 자료를 사용하여 추적조사에서 누락된 대상자들의 특성에 따라 Outcome이 과소평가(underestimate)되었을 가능성이 있다(Tripepi, Jager, Dekker, Zoccali; 2010). 두 번째로 KoGES의 기초조사에서 고감도 C-반응성 단백(hs-CRP; high sensitivity C-reactive protein)이 조사되지 않아 사용할 수 없었다. CRP는 감염이나 염증성 질환을 가진 사람에서 이상치가 확인 가능하지만, hs-CRP는 건강한 사람에서 정상범위에 들어 있는 CRP를 보다 민감하게 측정이 가능하다. 추가로 KoGES의 2차 추적조사와 3차 추적조사의 hs-CRP값을 통합하여 GWAS를 한 결과 통계적으로 더 유의한 SNP들을 확인되었다 (Supplementary Figure 2). 하지만 본 연구에서는 기초조사에서 사용된 CRP 수치가 독립변수로 사용되어 건강한 사람의 CRP 수치 변화량이 반영되지 못했다. 그러나 본 연구는 한국인의 CRP 수치에 영향을 주는 SNP를 이용한 MR 분석으로 혈청 CRP 수치와 암 발생 사이의 인과성을 확인한 첫 번째 연구라는 점과 선행 MR 연구들과 마찬가지로 혈청 CRP 수치와 암 발생은 비록 통계적 유의성은 없었지만 양의 경향성은 일치한 연구라는 점에서 의의가 있다.

VI. 결 론

본 연구는 KoGES 자료를 이용하여 염증반응을 나타내는 지표인 CRP 수치와 암 발생 사이의 인과관계를 확인하고자 하였다. 주요 연구 결과는 다음과 같다. 성인에서 혈청 CRP와 암 위험의 상관관계는 나이와 성별, BMI를 보정했을 때 양의 경향성을 보였으나 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다.

전장유전체상관성연구를 통해 CRP에 영향을 주는 SNP rs7553007, rs3093077, rs2393791, rs2259816 를 발굴하였다. GWAS 결과에서 확인한 SNPs 을 도구변수를 이용하여 CRP와 암 사이의 인과관계를 확인한 결과 CRP와 암 위험의 상관관계는 양의 경향성을 보였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

이번 연구는 KoSES는 CRP의 유전적 요인을 확인하고, 이를 이용하여 암 발생과의 인과성을 살펴보는 것이었는데 연구에 사용된 결과변수 암 발생 수가 적은 제한점이 있었다. 추후 KoGES 역학 자료를 통계청의 사망원인자료와 한국중앙암등록본부의 암등록자료와 연계하여 분석한다면 연구에 좀 더 좋은 결과가 있을 것으로 사료된다. 본 연구는 한국인을 대상으로 CRP 수치에 영향을 주는 유전변이를 확인하고, 이를 이용하여 CRP와 암 사이의 인과관계 평가를 시도한 첫 번째 연구라는 점에 의의를 찾을 수 있었다. 앞으로 추가적으로 한국인 연구 대상자 수를 증가시켜 유의한 SNP 발굴 및 인과성을 평가하는 연구를 계속 진행해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860 - 867.
- Del-Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;
- Karin M, Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441:431 - 436.
- Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses*. 2004;62(4):499-506.
- Coventry BJ , Ashdown ML , Quinn MA , Markovic SN , Yatomi-Clarke SL , Robinson AP. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J Transl Med*. 2009;7:102
10.1186/1479-5876-7-102
- Sheu WH, Wang WC, Wu KD, He CT, Hwu CM, Quertermous T, Hsieh WS, Lee WJ, Ting CT, Chen YI, Hsiung CA. CRP-level-associated polymorphism rs1205 within the CRP gene is associated with 2-hour glucose level: The SAPPHIRE study. *Sci Rep*. 2017;7(1):7987.
- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol*. 2008;1544-51.

Sepúlveda-Delgado J, Vera-Lastra OL, Trujillo-Murillo K, Canseco-Ávila LM, Sánchez-González RA, Gómez-Cruz O, Lugo-Trampe A, Fernández-Salas I, Danis-Lozano R, Contreras-Contreras A, Mendoza-Torres A, Domínguez-Arrevillaga S, Mena-Vela BA, Ocaña-Sibilla M, Ramirez-Valdespino JC, Jara LJ. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. Clin Rheumatol. 2017;695-699.

Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem. 2004;48487-90.

Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. Mol Cancer Res. 2006;4(4):221-33.

Lee SH, Choe JW, Kim HK, Sung JH. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cancer..J Epidemiol. 2011; 21(3): 161 - 168.

Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulou A, Boffetta P. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(2):381-4.

Kruglyak L, Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. Nat Genet, 1999;22: 139-44.

Prizment AE, Folsom AR, Dreyfus J, Anderson KE, Visvanathan K, Joshi CE, Platz EA, Pankow JS. Plasma C-reactive protein, genetic risk score, and risk of common cancers in the Atherosclerosis Risk in Communities

study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(12):2077-87.

Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, Leitzmann MF, Weinstein S, Wood RJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D, Sinha R. A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. *Cancer Res*. 2006;66(4):2483-7.

Lundin E, Dossus L, Clendenen T, Krogh V, Grankvist K, Wulff M, Sieri S, Arslan AA, Lenner P, Berrino F, Hallmans G, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P, Lukanova A. C-reactive protein and ovarian cancer: a prospective study nested in three cohorts (Sweden, USA, Italy). *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1151-9.

Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2217-24.

Jang JS, Choi SR, Han SY, Roh MH, Lee JH, Lee SW, Jeung JS, Kim MC, Son YK, Baek YH. [Predictive significance of serum IL-6, VEGF, and CRP in gastric adenoma and mucosal carcinoma before endoscopic submucosal dissection]. *Korean J Gastroenterol*. 2009;54(2):99-107.

Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*. 2009;32(5):471-82.

Ognjanovic S, Yamamoto J, Saltzman B, Franke A, Ognjanovic M, Yokochi

L, Vogt T, Decker R, Le Marchand L. Serum CRP and IL-6, genetic variants and risk of colorectal adenoma in a multiethnic population. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1131-8.

Slattery ML, Curtin K, Poole EM, Duggan DJ, Samowitz WS, Peters U, Caan BJ, Potter JD, Ulrich CM. Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. *Int J Cancer*. 2011;128(11):2726-34.

Yang SH, Huang CJ, Chang SC, Lin JK. Association of C-reactive protein gene polymorphisms and colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1907-15. Epub 2011 Feb.

Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, Lawlor DA, Davey-Smith G, Cooper JA, Miller M, Lowe GD, Rumley A, Casas JP, Shah T, Humphries SE, Hingorani AD, Marmot MG, Timpson NJ, Kumari M. Inflammation, insulin resistance, and diabetes--Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* 2008;12;5(8):e155.

Xu M, Zhu M, Du Y, Yan B, Wang Q, Wang C, Zhao J. Serum C-reactive protein and risk of lung cancer: a case-control study. *Med Oncol*. 2013;30(1):319.

Li J, Jiao X, Yuan Z, Qiu H, Guo R. C-reactive protein and risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7822.

Kristine H, Allin Børge G. Nordestgaard Jeppe Zacho Anne Tybjærg-Hansen Stig E. Bojesen. C-Reactive Protein and the Risk of Cancer: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 102, Issue 3, 2010; Pages 202 - 206.

Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, Lee YA, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Tsilidis KK, Trichopoulou A, Weiderpass E, Wu C, Overvad K, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Racine A, Kaaks R, Canzian F, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Vineis P, Panico S, Johansson A, Van Gueelpen B, Khaw KT, Wareham N, Peeters PH, Quirós JR, Venceslá García A, Molina-Montes E, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte Gurrea A, Key TJ, Duarte-Salles T, Stepien M, Gunter MJ, Riboli E, Pischon T. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1181-92.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.

Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer, *JAMA* , 2004, vol. 291 5(pg. 585-590).

Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, Köttgen A. Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *J Am Soc*

Nephrol. 2016;

Ference BA, How to use Mendelian randomization to anticipate the results of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:360–362.

Burgess S, Dudbridge F, Thompson SG. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods. *Stat Med*. 2016;35:1880–1906.

Burgess S, Thompson SG. CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):755–64.

Kim Y, Han BG; KoGES group. Cohort Profile: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Consortium. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):e20.

Davey-Smith G, Ebrahim S. ‘Mendelian randomization’: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?, *Int J Epidemiol*. 2003;vol. 32 (pg. 1–22)

Palmer TM, Lawlor DA, Harbord RM, Sheehan NA, Tobias JH, Timpson NJ, Davey Smith G, Sterne JA. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(3):223–42.

Stock J, Wright J, Yogo M. A survey of weak instruments and weak identification in generalized method of moments, *J Bus Econom Stat*. 2002; vol. 20 (pg. 518–29)

Hahn J, Hausman JA, Kuersteiner GM. Estimation with weak instruments: accuracy of higher-order bias and MSE approximations, *Econometrica J.* 2004; vol. 7 (pg. 272-306)

Stock J, Yogo M. Testing for weak instruments in linear IV regression [Working Paper Series.] SSRN eLib. 2002;11:T0284

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC.. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics.* 2007;81(3):p.559-575.

Reich DE, Cargill M, Bolk S, Ireland J, Sabeti PC, Richter DJ, Lavery T, Kouyoumjian R, Farhadian SF, Ward R, Lander ES.. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature.* 2001;411(6834):p.199-204.

Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics.* 2005; 6(2):p.95-108.

Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW and Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(2):c94-9.

질병관리본부, 국립보건연구원. 한국인유전체역학조사사업 통합자료 이용자 안내서(개정판). 2017. 조미진, 김성수.

한국인유전체역학조사사업(KoGES) 역학자료 온라인 분양서비스 소개, 주간

건강과 질병. 2018;11(1):8-11.3.

이종극. 2015. 도서출판 월드사이언스. 질병 유전체 분석법 3.

Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, Yoon D, Lee MH, Kim DJ, Park M, Cha SH, Kim JW, Han BG, Min H, Ahn Y, Park MS, Han HR, Jang HY, Cho EY, Lee JE, Cho NH, Shin C, Park T, Park JW, Lee JK, Cardon L, Clarke G, McCarthy MI, Lee JY, Lee JK, Oh B, Kim HL. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet.* 2009;41:527-534.

Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrim J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J, Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann Y, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Shownkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LW, McPherson JD, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chissole SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton SW, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S,

Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren EJ, Worley KC, Rives CM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola AP, Proctor MJ, Myers RM, Schmutz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blöcker H, Hornischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglu S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JG, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kasprzyk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AF, Stupka E, Szustakowki J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Patrinos A, Morgan MJ, de Jong P, Catanese JJ, Osoegawa K, Shizuya H, Choi S, Chen YJ, Szustakowki J; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial

sequencing and analysis of the humangenome. Nature. 2001;409:860-9218.

Swerdlow DI, Kuchenbaecker KB, Shah S, Sofat R, Holmes MV, White J, Mindell JS, Kivimaki M, Brunner EJ, Whittaker JC, Casas JP, Hingorani AD. Selecting instruments for mendelian randomization in the wake of genome-wide association studies. Int J Epidemiol 2016;45:1600 - 16

Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. Int J Epidemiol 2015;44:512 - 25.

Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, Burgess S. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator. Genet Epidemiol 2016;40:304 - 14.

Burgess S, Bowden J, Fall T, Ingelsson E, Thompson SG. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants. Epidemiology 2017;28:30 - 42.

Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Stat Med 2008;27:1133 - 63.

Burgess S, Thompson SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. Int J Epidemiol 2011;40:755 - 64.

부 록

부록 표 차례

Supplement Table 1. Associations of Quarters of CRP with Cancer among men.(n=4,219)	53
Supplement Table 2. Associations of Quarters of CRP with Cancer among women (n=4,617)	54
Supplement Table 3. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs7553007	55-56
Supplement Table 4. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs3093077	57-58
Supplement Table 5. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs2393791	59-60
Supplement Table 6. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs2259816	61-62
Supplement Table 7. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis among men	64
Supplement Table 8. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis among women	64

부록 그림 차례

Supplementary Figure 1. Manhattan plots: Age, sex adjusted regression of Cancer	63
Supplementary Figure 2. Manhattan plots: Age, sex adjusted regression of hs-CRP	65

Supplement Table 1. Associations of Quarters of CRP with Cancer among men.(n=4,219)

	Odds Ratio (95% CI) by Quarters of CRP(Range in mg/L)				P-value
	1 (0.01-0.07) n=2,480	2 (0.08-0.14) n=2,062	3 (0.15-0.25) n=2,173	4 (0.26-2.01) n=2,125	
Total cancer					
crude model	1	1.11(0.68-1.82)	1.24(0.77-1.99)	1.15(0.72-1.85)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.13(0.69-1.85)	1.29(0.80-2.08)	1.10(0.68-1.77)	<.0001
Lung cancer					
crude model	1	0.29(0.03-2.64)	0.82(0.18-3.70)	1.59(0.44-5.65)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	0.30(0.03-2.71)	0.90(0.20-4.05)	1.46(0.40-5.25)	0.0172
Gastric cancer					
crude model	1	1.10(0.51-2.35)	1.42(0.70-2.88)	0.75(0.33-1.70)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.11(0.52-2.39)	1.51(0.74-3.07)	0.69(0.30-1.57)	<.0001
Colorectal cancer					
crude model	1	1.18(0.49-2.86)	1.10(0.45-2.66)	1.59(0.71-3.56)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.22(0.50-2.94)	1.17(0.48-2.83)	1.71(0.76-3.86)	0.0957

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CI, Confidence interval.

Supplement Table 2. Associations of Quarters of CRP with Cancer among women (n=4,617)

	Odds Ratio (95% CI) by Quarters of CRP(Range in mg/L)				P-value
	1 (0.01-0.07) n=2,480	2 (0.08-0.14) n=2,062	3 (0.15-0.25) n=2,173	4 (0.26-2.01) n=2,125	
Total cancer					
crude model	1	1.07(0.71-1.62)	1.06(0.70-1.59)	0.78(0.49-1.24)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.10(0.72-1.66)	1.14(0.75-1.73)	0.87(0.54-1.40)	0.0064
Lung cancer					
crude model	1	1.21(0.17-8.66)	1.17(0.16-8.35)	0.63(0.05-7.06)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	1.27(0.17-9.09)	1.33(0.18-9.78)	0.77(0.06-9.26)	0.2386
Gastric cancer					
crude model	1	0.60(0.15-2.43)	1.76(0.62-4.98)	1.28(0.41-3.98)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	0.56(0.14-2.27)	1.48(0.51-4.26)	0.94(0.28-3.10)	<.0001
Colorectal cancer					
crude model	1	0.97(0.38-2.47)	1.05(0.42-2.61)	0.63(0.21-1.87)	<.0001
age, bmi adjusted model	1	0.96(0.38-2.46)	1.03(0.41-2.60)	0.62(0.20-1.89)	0.0021

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CI, Confidence interval.

Supplement Table 3. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs7553007

		CRP polymorphism rs7553007			P value ^a
		CC	CT	TT	
Age, years, Mean(SD)		52.25(9.06)	52.29(8.95)	52.12(8.86)	0.8604
Body mass index, kg/m ² , Mean(SD)		24.39(3.10)	24.60(3.13)	24.61(3.15)	0.1306
Waist circumference, cm, Mean(SD)		81.88(8.76)	82.47(8.81)	82.62(8.90)	0.0763
Systolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		182.09(27.61)	183.58(28.52)	182.22(26.89)	0.1329
Diastolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		120.01(17.25)	121.12(17.39)	120.49(16.93)	0.1332
LDL-Cholesterol, mg/dL, Mean(SD)		118.89(35.20)	117.47(34.01)	118.03(34.99)	0.5276
C-reactive protein, mg/dL, Mean(SD)		0.23(0.46)	0.22(0.40)	0.81(23.81)	<.0001 ^b
Smoking status, N(%)	Never	725(14.25)	2334(45.86)	2030(39.89)	0.0624
	Yes (Former)	193(14.19)	648(47.65)	519(38.16)	
	Yes (Current)	271(11.95)	1076(47.46)	920(40.58)	
Drinking status, N(%)	Never	579(48.41)	1846(45.35)	1606(46.02)	0.3778
	Yes (Former)	75(13.07)	279(48.61)	220(38.33)	
	Yes (Current)	542(14.36)	1946(45.80)	1664(39.84)	

Total cancer, N(%)	No	1155(13.55)	3978(46.65)	3394(39.80)	0.3452
	Yes	50(16.08)	135(43.41)	126(40.51)	
Lung cancer, N(%)	No	1200(13.61)	4106(46.57)	3511(39.82)	0.2959
	Yes	5(23.81)	7(33.33)	9(42.86)	
Gastric cancer, N(%)	No	1191(13.60)	4085(46.64)	3483(39.76)	0.1308
	Yes	14(17.72)	28(35.44)	37(46.84)	
Colorectal cancer, N(%)	No	1192(13.61)	4076(46.52)	3493(39.87)	0.5821
	Yes	13(16.88)	37(48.05)	27(35.06)	
Breast cancer, N(%)	No	1199(13.63)	4090(46.51)	3505(39.86)	0.7125
	Yes	6(13.64)	23(52.27)	15(34.09)	
Thyroid cancer, N(%)	No	1198(13.64)	4091(46.57)	3495(39.79)	0.6123
	Yes	7(12.96)	22(40.74)	25(46.30)	
Uterine cancer, N(%)	No	1204(13.65)	4104(46.54)	3511(39.81)	0.5344
	Yes	1(5.26)	9(47.37)	9(47.37)	

Abbreviations: MAF, Minor allele frequency in controls; CRP, C-reactive protein.

^aP-value from analysis of variance(ANOVA) for continuous variables and from X^2 test for categorical variables, 2 sided. CRP units were log transformed before the ANOVA analysis.

^bAdjusted for age, sex.

Supplement Table 4. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs3093077

		CRP polymorphism rs3093077			P value ^a
		GG	GT	TT	
Age, years, Mean(SD)		52.33(9.47)	52.12(8.94)	52.25(8.91)	0.8286
Body mass index, kg/m ² , Mean(SD)		24.52(3.12)	24.49(3.15)	24.6(3.13)	0.3691
Waist circumference, cm, Mean(SD)		82.25(9.31)	82.1(8.82)	82.58(8.83)	0.0893
Systolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		182.42(26.35)	182.5(28.51)	182.96(27.54)	0.7820
Diastolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		120.03(15.4)	120.31(17.59)	120.88(17.1)	0.3547
LDL-Cholesterol, mg/dL, Mean(SD)		118.24(37.9)	117.12(34.84)	118.13(34.37)	0.4909
C-reactive protein, mg/dL, Mean(SD)		0.26(0.55)	0.23(0.44)	0.54(17.58)	<.0001 ^b
Smoking status, N(%)	Never	115(2.26)	1254(24.64)	3720(73.10)	0.3640
	Yes (Former)	21(1.54)	359(26.40)	980(72.06)	
	Yes (Current)	45(1.98)	562(24.78)	1661(73.24)	
Drinking status, N(%)	Never	86(2.13)	1013(25.13)	2932(72.74)	0.9749
	Yes (Former)	11(1.92)	141(24.56)	422(73.52)	
	Yes (Current)	84(2.02)	1025(24.68)	3044(73.30)	

Total cancer, N(%)	No	173(2.03)	2126(24.93)	6229(73.04)	0.7962
	Yes	8(2.57)	78(25.08)	225(72.35)	
Lung cancer, N(%)	No	181(2.05)	2202(24.97)	6435(72.98)	0.1906
	Yes	0(0.00)	2(9.52)	19(90.48)	
Gastric cancer, N(%)	No	178(2.03)	2189(24.99)	6393(72.98)	0.2844
	Yes	3(3.80)	15(18.99)	61(77.22)	
Colorectal cancer, N(%)	No	180(2.05)	2184(24.93)	6398(73.02)	0.8837
	Yes	1(1.30)	20(25.97)	56(72.73)	
Breast cancer, N(%)	No	181(2.06)	2188(24.88)	6426(73.06)	0.1530
	Yes	0(0.00)	16(36.36)	28(63.64)	
Thyroid cancer, N(%)	No	178(2.03)	2192(24.95)	6415(73.02)	0.1800
	Yes	3(5.56)	12(22.22)	39(72.22)	
Uterine cancer, N(%)	No	180(2.04)	2200(24.94)	6440(73.02)	0.5834
	Yes	1(5.26)	4(21.05)	14(73.68)	

Abbreviations: MAF, Minor allele frequency in controls; CRP, C-reactive protein.

^aP-value from analysis of variance(ANOVA) for continuous variables and from X^2 test for categorical variables, 2 sided. CRP units were log transformed before the ANOVA analysis

^bAdjusted for age, sex

Supplement Table 5. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs2393791

		CRP polymorphism rs2393791			P value ^a
		GG	GA	AA	
Age, years, Mean(SD)		52.18(8.99)	52.05(8.87)	52.57(8.97)	0.0661
Body mass index, kg/m ² , Mean(SD)		24.6(3.12)	24.58(3.13)	24.54(3.17)	0.8447
Waist circumference, cm, Mean(SD)		82.52(8.91)	82.43(8.82)	82.45(8.81)	0.9298
Systolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		182.58(27.93)	182.92(27.8)	182.88(27.56)	0.8973
Diastolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		120.53(17.03)	120.77(17.4)	120.77(16.93)	0.8615
LDL-Cholesterol, mg/dL, Mean(SD)		118.7(35.01)	117.38(34.83)	118.17(33.67)	0.3315
C-reactive protein, mg/dL, Mean(SD)		0.75(22.41)	0.22(0.51)	0.66(20.49)	<.0001 ^b
Smoking status, N(%)	Never	1112(21.85)	2590(50.59)	1387(27.75)	0.3184
	Yes (Former)	362(26.60)	665(48.86)	334(24.54)	
	Yes (Current)	516(22.75)	1147(50.57)	605(26.68)	
Drinking status, N(%)	Never	904(22.42)	2037(50.52)	1091(27.06)	0.8282
	Yes (Former)	120(20.91)	302(52.61)	152(26.48)	
	Yes (Current)	949(22.85)	2094(50.42)	1110(26.73)	

Total cancer, N(%)	No	1915(22.45)	4333(50.80)	2281(26.74)	0.2104
	Yes	71(22.83)	144(46.30)	96(30.87)	
Lung cancer, N(%)	No	1977(22.42)	4473(50.72)	2369(26.86)	0.0110
	Yes	9(42.86)	4(19.05)	8(38.10)	
Gastric cancer, N(%)	No	1974(22.53)	4437(50.64)	2350(26.82)	0.1779
	Yes	12(15.19)	40(50.63)	27(34.18)	
Colorectal cancer, N(%)	No	1961(22.38)	4446(50.74)	2356(26.89)	0.0774
	Yes	25(32.47)	31(40.26)	21(27.27)	
Breast cancer, N(%)	No	1977(22.48)	4460(50.70)	2359(26.82)	0.1017
	Yes	9(20.45)	17(38.64)	18(40.91)	
Thyroid cancer, N(%)	No	1974(22.47)	4453(50.68)	2359(26.85)	0.5345
	Yes	12(22.22)	24(44.44)	18(33.33)	
Uterine cancer, N(%)	No	1983(22.48)	4466(50.63)	2372(26.89)	0.7491
	Yes	3(15.79)	11(57.89)	5(26.32)	

Abbreviations: MAF, Minor allele frequency in controls; CRP, C-reactive protein.

^aP-value from analysis of variance(ANOVA) for continuous variables and from X^2 test for categorical variables, 2 sided. CRP units were log transformed before the ANOVA analysis

^bAdjusted for age, sex

Supplement Table 6. CRP and general characteristics by CRP polymorphism at rs2259816

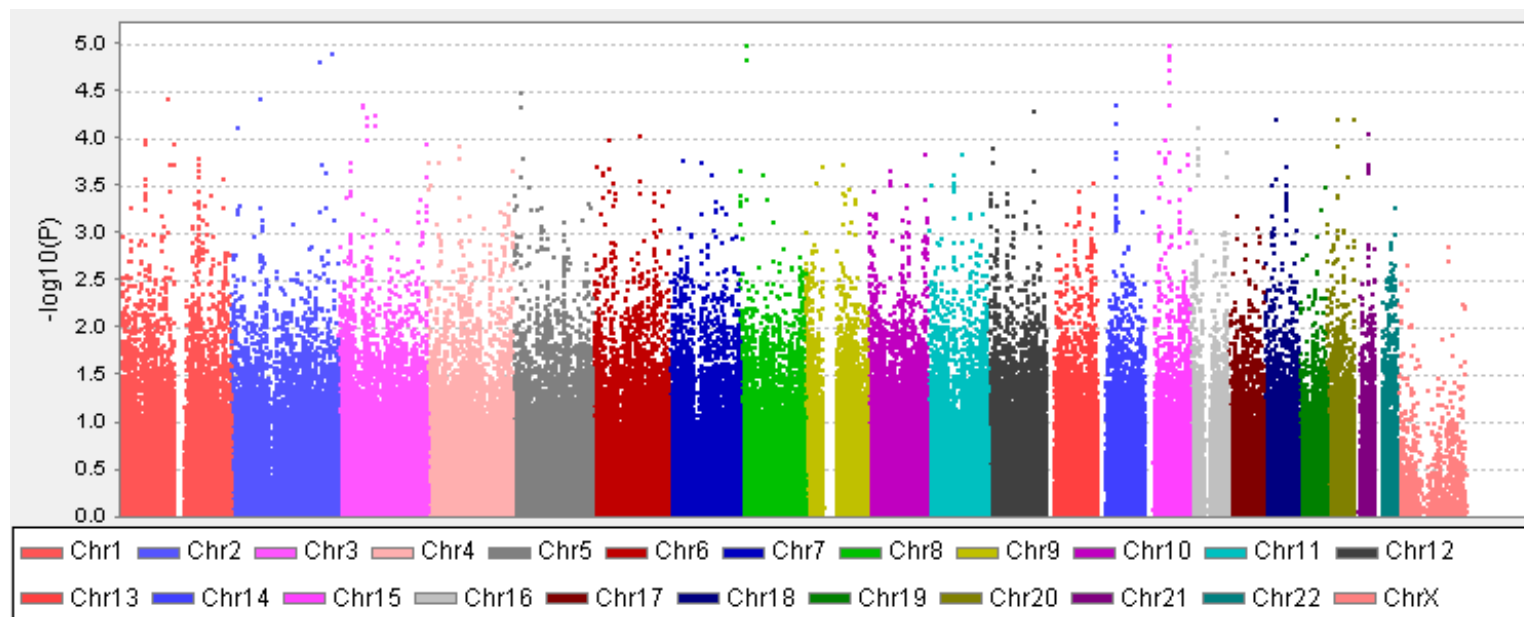
		CRP polymorphism rs2259816			P value ^a
		CC	CA	AA	
Age, years, Mean(SD)		52.57(8.97)	52.1(8.9)	52.2(8.96)	0.1689
Body mass index, kg/m ² , Mean(SD)		24.55(3.14)	24.58(3.13)	24.58(3.15)	0.9267
Waist circumference, cm, Mean(SD)		82.54(8.77)	82.35(8.79)	82.55(8.98)	0.5960
Systolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		182.96(27.76)	182.95(27.73)	182.55(27.83)	0.8185
Diastolic blood pressure, mmHg, Mean(SD)		120.69(17.26)	120.8(17.21)	120.58(17.11)	0.8717
LDL-Cholesterol, mg/dL, Mean(SD)		118.35(33.78)	117.1(34.43)	118.9(35.28)	0.0873
C-reactive protein, mg/dL, Mean(SD)		0.24(0.56)	0.45(14.98)	0.61(19.41)	<.0001 ^b
Smoking status, N(%)	Never	1015(19.94)	2598(51.05)	1476(29.00)	0.1192
	Yes (Former)	272(19.99)	651(47.83)	438(32.18)	
	Yes (Current)	434(19.15)	1131(49.91)	701(30.94)	
Drinking status, N(%)	Never	817(20.26)	1990(49.36)	1225(30.38)	0.4155
	Yes (Former)	109(18.99)	304(52.96)	161(28.05)	
	Yes (Current)	798(19.22)	2109(50.81)	1244(29.97)	

Total cancer, N(%)	No	1668(19.56)	4295(50.37)	2564(30.07)	0.2519
	Yes	72(23.15)	154(49.52)	85(27.33)	
Lung cancer, N(%)	No	1732(19.64)	4446(50.43)	2639(29.93)	0.0036
	Yes	8(38.10)	3(14.29)	10(47.62)	
Gastric cancer, N(%)	No	1725(19.69)	4399(50.22)	2635(30.08)	0.0357
	Yes	15(18.99)	50(63.29)	14(17.72)	
Colorectal cancer, N(%)	No	1722(19.66)	4419(50.44)	2620(29.91)	0.1309
	Yes	18(23.38)	30(38.96)	29(37.66)	
Breast cancer, N(%)	No	1726(19.63)	4430(50.38)	2638(30.00)	0.1275
	Yes	14(31.82)	19(43.18)	11(25.00)	
Thyroid cancer, N(%)	No	1725(19.64)	4423(50.35)	2636(30.01)	0.2881
	Yes	15(27.78)	26(48.15)	13(24.07)	
Uterine cancer, N(%)	No	1738(19.71)	4437(50.31)	2644(29.98)	0.4681
	Yes	2(10.53)	12(63.16)	5(26.32)	

Abbreviations: MAF, Minor allele frequency in controls; CRP, C-reactive protein.

^aP-value from analysis of variance(ANOVA) for continuous variables and from X^2 test for categorical variables, 2 sided. CRP units were log transformed before the ANOVA analysis

^bAdjusted for age, sex



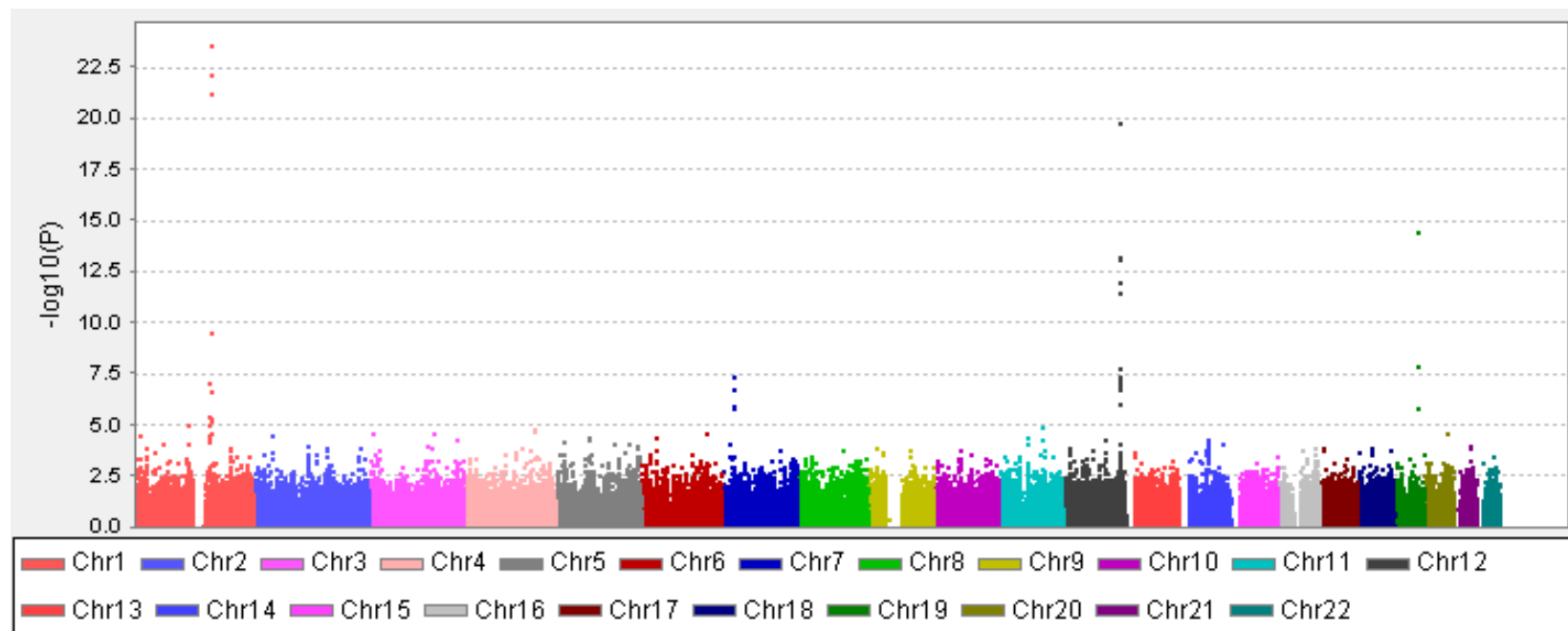
Supplementary Figure 1. Manhattan plots: Age, sex adjusted regression of Cancer

Supplement Table 7. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis among men.

Cancer	No(%), 2003–2014	OR(95% CI)	P-value
Total cancer	141(3.34)	16.54(5.45–50.14)	<0.0001
Lung cancer	14(0.33)	279.46(6.36–12261.26)	0.0019
Gastric cancer	55(1.30)	51.20(8.52–307.71)	<0.0001
Colorectal cancer	45(1.07)	1.54(0.21–11.04)	0.6654

Supplement Table 8. Association of C-reactive protein with Cancer using Mendelian randomization analysis among women.

Cancer	No(%), 2003–2014	OR(95% CI)	P-value
Total cancer	170(3.68)	0.20(0.07–0.60)	0.0031
Lung cancer	7(0.15)	0.15(0.0008–28.83)	0.4778
Gastric cancer	24(0.52)	4.75(0.34–65.13)	0.2435
Colorectal cancer	32(0.69)	1.08(0.11–10.77)	0.9415



Supplementary Figure 2. Manhattan plots: Age, sex adjusted regression of hs-CRP

ABSTRACT

**Mendelian Randomization Study of
C - Reactive Protein and Cancer Risk
:The Korean genome and epidemiology study**

Su-Hyun Lee
Graduate School of Public Health
Yonsei University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Sun-Ha Jee, Ph D.)

Background and purpose: C-reactive protein (CRP) is one of the acute phase reactive protein that is an indicator for the degree of overall inflammatory response of the body. Previous studies have shown that elevated CRP levels are associated with a variety of chronic diseases such as colorectal cancer, endometrial cancer and ovarian cancer as well as overall risks of any cancer. There are precedent studies that relate CRP levels to risks of cancer occurrence in proportion to and also independently; however, there is lack of research that has yet to reveal their causalities. Therefore, in this study, based on genetic instrumental variable, we tried to confirm the causal relationship between blood CRP levels and cancer through Mendelian Randomization (MR) analysis.

Methods: Subject and Method: In the Ansan/Anseong cohort data of the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES), subjects with genetic information were analyzed using their epidemiological and gene information.

In the first phase of the study, after excluding the subjects who had cancer in the baseline study, the relationship between plasma CRP levels and cancer developed during the follow-up was confirmed by using the linear regression analysis.

In the second phase, 347,503 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and genome wide association studies (GWAS) were performed for CRP traits. After isolating the genomic DNA drawn from the blood of the Ansan/Anseong cohort participants, the genetic data were subject to purification and a total of 347,503 SNPs were obtained from the final 8,840 subjects; the data were then used for analysis. The traits that were used in the analysis were selected from subjects who had never developed cancer in the baseline study; GWAS were performed using their blood CRP levels as traits.

In the third phase, the causality between CRP and cancer was confirmed by Mendelian Randomization (MR) using SNP as an instrumental variable that affects the blood CRP levels in the results obtained from the Genome wide association studies (GWAS).

Results: Study Results: In the epidemiological analysis, CRP and cancer showed positive correlation when age, sex, and BMI were controlled but it was not statistically significant (OR, 1.004; 95% CI, 0.91–1.10). In addition,

there is a total of four SNPs (#1 chromosome; rs7553007, rs3093077, #12 chromosome; rs2393791, rs2259816) that were identified in the blood CRP levels of Korean adults but the results of performing Mendelian Randomization (MR) showed no causal relationship between CRP and cancer (OR, 1.32; 95% CI, 0.65–2.68).

Conclusion: In this study, there was no observation of C-reactive protein (CRP) in causal association with cancer. In the future, through the discovery of single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are specific to CRP of Korean adults and cancer, and by increasing the number of study subjects through large-scale data, additional studies should be continued.

Keywords : C-reactive protein, Cancer, Genome wide association study, Mendelian randomization study, Single nucleotide polymorphisms, Gene